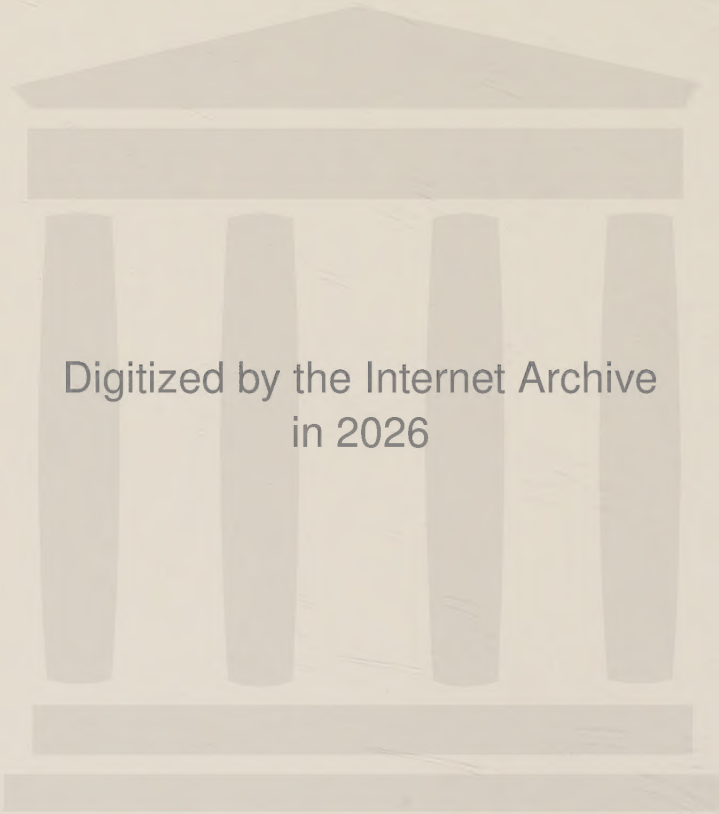
Untersuchungen zur Entwicklung der Tablettenherstellung unter pharmazie- und technikgeschichtlichen Gesichtspunkten

Kurt Zentzis

Diss.
München
1986

UNIV.
LEIDEN
BIBL.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0005

Aus dem Institut für Geschichte der Medizin der
Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. Heinz Goerke

Untersuchungen zur Entwicklung der Tablettenherstellung unter pharmazie- und technikgeschichtlichen Gesichtspunkten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kurt Zentzis

aus Moers

1 9 8 5

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Christa Habrich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Heinz Goerke
Prof. Dr. rer. nat. Karl Thoma

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Febr. 1986

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Vorwort

Der Gegenstand, mit dem sich die vorliegende Studie befaßt, mag den unvorbereiteten Leser zunächst überraschen, ist doch im heutigen Warenlager des Apothekers nichts so alltäglich, wie gerade die Tablette.

Wer jedoch die Geburtsstunde der Tablette im frühen 19. Jahrhundert bedenkt und die industriellen Leistungen der damaligen Zeit mit heute vergleicht, wird feststellen können, daß in zahllosen Bereichen industrieller Fertigung Entwicklungen begonnen haben, die bis in unsere heutige Zeit weiter wirken, ganz gleich, ob es sich um eine Produktgestaltung handelt oder um die Idee zu einem Produkt selbst (z. B. Aspirin), die Tablette also dem gleichen Zeitgeist entstammte wie dem, der die Eigenschaften unserer gegenwärtigen Konsumkultur gestaltet hat.

Wenn auch das Beispiel des Markenartikels, der diesen Gedanken an und für sich lebhaft illustriert, insbesondere dann, wenn mit ihm ein charakteristisches, ein markiertes Gestaltungsprinzip verbunden ist (z. B. Maggi-Flasche, Coca-Cola-Flasche, Home Made Potted Meat), auf die eher neutrale Darreichungsform der Tablette nur schwer übertragbar ist (Burroughs Wellcome & Co. gelang es allerdings, durch Schaffung des Warenzeichens "Tabloid" aus der Tablette einen Markenartikel zu machen), so lassen sich doch gerade aus der Analyse des Massenartikels "Tablette" Erkenntnisse zur Ästhetik der industriellen Welt schlechthin gewinnen; denn wenn die Tablette als industrielles Produkt erfolgreich gewesen sein wollte, hatte sie als Instrument der Medizin von Anfang an die Charakteristik der industriellen Massenproduktion so perfekt wie möglich erfüllen müssen:

- Austauschbarkeit innerhalb der gleichen Kategorie,
- gleiche Garantieleistung jeder Tablette der gleichen Kategorie für den Konsumenten,
- Identifikation des Produktes (hier der Spezialität) im Warenangebot

- Massenproduktion.

Unter diesem Gesichtspunkt soll als Beitrag zur Geschichte der Pharmazie und Medizin beispielhaft für eine historische Betrachtung der Entwicklung der pharmazeutisch-medizinischen Alltagskultur der Versuch unternommen werden, die Tablette und ihre Produktionseinrichtungen aus der Anonymität ihrer bisher kaum beachteten Vergangenheit herauszulösen.

An dieser Stelle gebührt mein Dank der Privat-Dozentin Frau Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Chr. Habrich für die Anregung zu diesem Thema sowie für die zahlreichen, wertvollen Hinweise und Ratschläge, mit denen sie den Fortgang der Studien, die am Institut für Geschichte der Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, unter dem Vorstand von Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. H. Goerke durchgeführt wurden, wesentlich gefördert hat. Meinen besonderen Dank verdient Herr Johann R. Müller für seine Übersetzung einiger Veröffentlichungen aus der tschechischen in die deutsche Sprache. Außerdem danke ich allen Institutsmitarbeitern sowie externen Wissenschaftlern, die meine Untersuchungen durch ihre Hilfestellung förderten.

Dank sei auch den Unternehmen Kilian & Co., GmbH Maschinenfabrik, Köln, Korsch OHG, Maschinenfabrik, Berlin, Friederich Horn, Maschinenfabrik GmbH & Co. KG, Worms sowie Wilhelm Fette GmbH, Präzisionswerkzeuge und Maschinen, Schwarzenbek, gesagt, die, soweit es ihre Möglichkeiten zuließen, das erarbeitete Quellenmaterial mit geeigneten firmeninternen, historischen Daten oder Ansichtsmaterial ergänzten.

Darüberhinaus stellten dankenswerterweise die pharmazeutischen Unternehmen E. Merck, Darmstadt, Bayer AG, Leverkusen, Hoechst AG, Frankfurt, Ciba-Geigy GmbH, Wehr, The Wellcome Foundation

Limited, London und Wyeth Laboratories, Philadelphia, soweit verfügbar, eigene historische Daten zur Verfügung.

Inhaltsverzeichnis

I	Vorwort	III
II	Inhaltsverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	2
1.2	Arbeitshypothesen	4
1.3	Aufgabenstellung	5
1.3.1	Zielsetzung	5
1.3.2	Themenabgrenzung	6
1.4	Material	7
1.4.1	Stand der Forschung	7
1.4.2	Quellen	8
1.5	Methoden	8
2	Begriffsbestimmung und sprachliche Entwicklung des Terminus "Tablette"	11
2.1	Allgemeines	12
2.2	Begriffsfindung	12
2.2.1	Komprimieren	13
2.2.2	Plastisches Verformen	15
2.2.3	Ergebnis	18
2.3	Sprachliche Entwicklung des Begriffs "Tablette"	19
2.3.1	Französischer Sprachraum	19
2.3.2	Angelsächsischer Sprachraum	20
2.3.3	Deutschsprachige Entwicklung	22
2.3.4	Ergebnis	22
2.4	Einflüsse auf den Bedeutungswandel des Begriffs "Tablette" von der Pastille zum Komprimat	23
2.4.1	Die Bezeichnung des ersten arzneilichen Komprimates	23
2.4.2	Allgemeine Begriffsentwicklung "Komprimat" in der medizinischen und pharmazeutischen Fachwelt	27
2.4.3	Bezeichnung für Komprimate in der Technik	29
2.4.4	Traditionsbeeinträchtigte Rezeption des Terminus "Tablette"	30
2.4.5	Begriffsentwicklung in den Arzneibüchern	32
2.4.6	Entwicklung der Definition von arzneilichen Komprimaten als "Tablette"	34
2.5	Ergebnis	37
3	Die Erzeugung von Komprimaten vor 1840	39
3.1	Allgemeines	40
3.2	Stand der Pressentechnik um 1820	40
3.2.1	Schraubenpressen	41
3.2.2	Hebelpressen	41
3.2.3	Keilpressen	41
3.2.4	Walzenpressen	41
3.2.5	Hydraulische Pressen	42
3.3	Komprimaterzeugnisse und Komprimieranlagen	42
3.3.1	Ziegel- und Tonwarenfabrikation	42

3.3.2	Brikettbereitung	44
3.3.3	Torf- und Braunkohlenbrikettierung	47
3.3.4	Ziegeltee	48
3.4	Die Technik in der Apotheke der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts	49
3.5	Rezeptierweise und Rezepturtätigkeit um 1830	51
3.6	Brockedons wegweisende Erfindung	52
3.7	Ergebnis	53
4	Die Entwicklung pharmazeutischer Tablettieranlagen nach 1840	55
4.1	Allgemeines	56
4.2	Maschinen ohne Matrizentisch	57
4.2.1	Tablettiergeräte, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper unverbunden ist	57
4.2.1.1	Preßkrafterzeugung mittels Hammerschlag	57
4.2.1.2	Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel	63
4.2.1.3	Preßkrafterzeugung mittels Hebel	67
4.2.2	Maschinen, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper starr verbunden ist	70
4.2.2.1	Strangpressen	70
4.2.2.2	Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheiben	72
4.2.2.3	Preßkrafterzeugung mittels Hebel	74
4.2.2.3.1	Dosierung nach Gewicht	74
4.2.2.3.2	Volumetrische Dosierung	76
4.2.2.4	Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel	79
4.2.3	Maschinen, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper linear-beweglich verbunden ist	81
4.2.3.1	Preßkrafterzeugung mittels Kurbelwelle	81
4.2.3.2	Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel	83
4.2.4	Maschinen, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper rotierend-beweglich verbunden ist	84
4.2.4.1	Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheibe	86
4.2.5	Ergebnis	86
4.3	Maschinen mit Pressentisch	89
4.3.1	Maschinen mit unbewegter, ebener Arbeitsfläche	89
4.3.1.1	Preßkrafterzeugung mittels Druckexzenter	89
4.3.1.1.1	Dosierung nach Gewicht	89
4.3.1.1.2	Automatische, volumetrische Dosierung	92
4.3.1.1.2.1	Handbetrieb	92
4.3.1.1.2.2	Hand- und Kraftbetrieb	96
4.3.1.1.2.3	Kraftbetrieb	102
4.3.1.2	Preßkrafterzeugung mittels Kurbelwelle	109
4.3.1.3	Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheibe	109
4.3.1.4	Preßkrafterzeugung mittels Hydraulik	110
4.3.1.5	Preßkrafterzeugung mittels Hebel	112
4.3.1.5.1	Dosierung nach Gewicht	112
4.3.1.5.2	Automatische, volumetrische Dosierung	112
4.3.1.5.2.1	Handbetrieb	112
4.3.1.5.2.2	Kraftbetrieb	115
4.3.1.6	Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel	116
4.3.1.6.1	Dosierung nach Gewicht	116
4.3.1.6.2	Nicht-automatische, volumetrische Dosierung	117

4.3.1.6.3	Automatische, volumetrische Dosierung	117
4.3.1.7	Preßkrafterzeugung mittels Gewicht	119
4.3.1.8	Kombinierte preßkraft erzeugende Systeme	119
4.3.1.9	Ergebnis	122
4.3.2	Maschinen mit bewegtem Pressentisch	125
4.3.2.1	Maschinen mit getakteter, vertikal-linearer Pressentischbewegung	125
4.3.2.2	Maschinen mit getakteter, horizontal-linearer Pressentischbewegung	126
4.3.2.3	Maschinen mit absatzweise, horizontal rotierend bewegtem Pressentisch	127
4.3.2.3.1	Preßkrafterzeugung mittels Hebel	127
4.3.2.3.2	Preßkrafterzeugung mittels Druckexzenter	134
4.3.2.3.3	Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel	137
4.3.2.3.4	Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheibe	139
4.3.2.3.5	Preßkrafterzeugung mittels Gewicht	140
4.3.2.3.6	Preßkrafterzeugung mittels glattem Rotationskörper	140
4.3.2.4	Maschinen mit absatzweise, vertikal rotierendem Pressentisch	140
4.3.2.5	Maschinen mit kontinuierlich, horizontal rotierendem Pressentisch	141
4.3.2.5.1	Preßkrafterzeugung mittels eines glatten Rotationskörpers	144
4.3.2.5.2	Preßkrafterzeugung mittels Führungsbahnen	165
4.3.2.5.3	Preßkrafterzeugung mittels Hebel	169
4.3.2.6	Ergebnis	169
4.3.2.7	Maschinen mit nach Art eines Zylinders ausgebildeter Pressenfläche	172
4.3.3	Sonderanwendung von Tablettieranlagen	179
4.3.3.1	Maschinen zur Herstellung von Mantel- oder Mehrschichttabletten	179
4.3.3.2	Ergebnis	184
5	Die Entwicklung der galenischen Kunstfertigkeit und ihre Wechselbeziehung zum wachsenden maschinellen Perfektionismus als empirischer Faktor	187
5.1	Allgemeines	188
5.2	Begründung für die Akzeptanz der Tablette als Arzneiform	188
5.3	Herstellung	193
5.3.1	Füllstoffe/Aufstocken der Tablettiermasse	193
5.3.2	Granulation/Fließverhalten	194
5.3.3	Bindemittel/Sprengmittel	195
5.3.4	Gleitmittel/Trocknungsprozess	198
5.3.5	Ergebnis	200
5.4	Qualitätskontrolle	202
5.4.1	Tablettenhärte/Zerfallszeit	202
5.4.2	Gewichtskonstanz/Dosiergenauigkeit der Wirkstoffe	211
5.4.3	Ergebnis	216
6	Der Beginn industrieller Tablettenproduktion	217
6.1	Die Anfänge der industriellen Tablettenproduktion in England und Amerika	218
6.2	Bewährungsprobe der Tablette in ziviler und	222

	militärischer Medizin	
6.3	Die sogenannten "Tablettenverordnungen"	229
6.4	Die Einstellung der Fachkreise zur Tablettenverordnung	236
6.4.1	Die Ärzteschaft	236
6.4.2	Die Apothekerschaft	240
6.5	Die Anfänge industrieller Tablettenproduktion in Deutschland	245
6.6	Die MBK-Compretten als Tabloid-Ersatz	252
6.7	Ergebnis	255
7	Diskussion	259
8	Zusammenfassung	273
9	Anmerkungen	277
10	Quellenverzeichnis	335
III	Anhang: Tablettieranlagen im Spiegel der Patente	XI
IV	Lebenslauf	XXIII

1.1 Allgemeines

Als das Thema zu vorliegender Arbeit vergeben wurde, lag es gerade 100 Jahre zurück, daß sich die englische Firma BURROUGHS WELLCOME & CO., London, heute The Wellcome Foundation Limited, für ihre Erzeugnisse in komprimierter Form den Begriff "Tabloid" warenzeichenrechtlich schützen ließ (1). Von ihrer Geburtsstunde an bis heute hat sich die Tablette, in verschiedenen Regionen der Welt unterschiedlich schnell, zur dominierenden Arzneiform im Markt pharmazeutischer Präparate entwikkelt. Obwohl ihr auch heute diese Position unangefochten zukommt, deutet die weltweite Entwicklung der etwas älteren Arzneiform "Kapsel" darauf hin, daß der Tablette Marktanteile abgenommen werden können (2).

Die Kapsel war nicht unbedingt als überraschend neue Entwicklung anzusehen: Arzneimittel wurden lediglich in eine verzehrbare, verdauliche Umhüllung gepackt. Im Gegensatz dazu stellte die Tablette schon eher eine originäre galenische Entwicklung dar. Inwieweit sie als folgerichtige Weiterentwicklung irgendwelcher Vorläufer aufgefaßt werden kann, ist unter historischen Gesichtspunkten bisher nicht schlüssig untersucht worden. Da zahlreiche Beispiele aus dem rein technischen Bereich für Erzeugnisse existieren, deren produktcharakterisierender Verfahrensschritt im Rahmen des Herstellungsprozesses analog der Tablettierung die Verdichtung trockener, pulverförmiger Materialien unter Druck zu einem definierten Preßling darstellt, scheinen eventuelle Vorläufer der Tablette eher aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich zu stammen. Wie eng das pharmazeutische Komprimat "Tablette" mit typischen nicht-pharmazeutischen Komprimaten vergesellschaftet ist, verdeutlicht die Zusammenstellung der Einsatzmöglichkeiten von Tablettieranlagen in den unterschiedlichsten Industriezweigen (Tabelle 1)(3).

Entscheidend für das Ergebnis dieser Arbeit war daher die

Branche	Produkte / Stoffe
Pharmazeutische Industrie	Mono-, Zweischicht-, Brause-, Veterinärtabletten
Chemische Industrie	Schädlingsbekämpfungsmittel, Mottenkugeln, Trockenspiritus, Blumendünger, Chlorreinigungstabletten u.a.
Nahrungsmittel-Industrie	Suppen- und Brühwürfel, Würzextrakte, Zuckerkomprimate aller Art, Dextrose, Fructose, Sorbit, Notrationen, Bohnen- und Feigenkaffee, Zichorie u.a.
Futtermittel-Industrie	Fisch-, Versuchstier-, Hunde- und Mastfutter
Sintermetall-Industrie	Ringe, Buchsen, Hartmetallstifte, -kugeln, Bimetallkontakte, Formteile verschiedener Art
Keramik / Elektrokeramik	Steatitkugeln, Kondensatoren, Glaspulver, Kontaktkohle, Kohlemembrane
Kunststoff-Industrie	Vorpreßlinge von Duroplast
Kosmetik	Badesalz-, Handwasch-, Zahnprothesenreinigungstabletten
Munition und Pyrotechnik	Schwarzpulver, Leuchtsätze, Zweischichttabletten
Batterieherstellung	Batteriemassen
Wasseraufbereitung	Salztabletten
Farben-Industrie	Aquarellfarben, Wäscheblau
Nuklear-Industrie	Brennelement-Pellets

Tabelle 1: Einsatzmöglichkeiten von Tablettieranlagen

Erarbeitung von Fragestellungen prinzipieller Bedeutung, beispielsweise welche Charakteristik die Geräte aufwiesen, mit denen die ersten Tabletten gefertigt worden sind, auf welches technische know-how bei der Entwicklung des ersten Komprimiergerätes für Tabletten zurückgegriffen werden konnte, welchen Weg die weitere Entwicklung dieser Maschinen sowie ihrer Erzeugnisse bis heute genommen hat und durch welche Einflüsse diese Entwicklung gelenkt wurde.

1.2 Arbeitshypothesen

Mit dem Ziel einer differenzierten Antwortmöglichkeit auf die erhobenen Fragen wurden folgende Arbeitshypothesen formuliert:

1.2.1 Hypothese 1: "Vorläufer" der Arzneiform "Tablette"

- Bezogen auf den Herstellungsprozess hat die Tablette Vorläufer im nicht-pharmazeutischen Bereich.
- Aus pharmazeutischer Sicht ist die Komprimatvorstufe, d.h. der Zustand des Preßgutes vor der Verdichtung, als direkter Vorläufer des Komprimates anzusprechen:
  - das trockene Haufwerk (z.B. Vegetabilien),
  - das Pulver,
  - das Granulat,
  - das Korn.
- Hinsichtlich der therapeutischen Absicht (Applikation oral-fester, einzeldosierter Arzneiform) können als Tablettenvorläufer angesehen werden:
  - generell Zubereitungen von fester Konsistenz, die oral einzeldosiert appliziert wurden (z. B. Bissen),
  - die Pille,
  - die Pastille,
  - der Trochiscus.

1.2.2 Hypothese 2: "Einflüsse auf Entstehung und Entwicklung der Tablettenherstellung"

- Der Tablettierprozess läßt sich auf die Adaption bereits bekannter und erprobter Produktionsprozesse aus dem technischen Bereich auf die speziellen pharmazeutischen Gegebenheiten reduzieren.
- Die Entwicklung der Tablette und ihrer Produktionseinrichtungen unterliegt Einflüssen
  - aus der Technik,
  - aus der Pharmazie,
  - aus der Medizin,
  - aus der Gesellschaft,
  - aus der Gesetzgebung.

1.3 Aufgabenstellung

1.3.1 Zielsetzung

Unter Einbeziehung einer Betrachtung des Begriffes "Tablette" und seines Bedeutungsgehaltes sollten anhand einer lückenlosen Entwicklungsgeschichte der zur Komprimierung eingesetzten Maschinen sowie eines Vergleichs des arzneilichen Komprimates mit analogen Komprimaten aus dem rein technischen Bereich, ergänzt um galenische, medizinische und politische Aspekte, die Hypothesen untersucht werden.

Dabei war darzustellen, durch welche Kräfte das industrielle Massenprodukt "Tablette" in seiner Entwicklung gelenkt wurde. Außerdem sollte gezeigt werden, welche Widerstände der Marktakzeptanz der Tablette im Deutschen Markt entgegenstanden und welche Effekte hieraus auf die Entwicklung der Tablettiereinrichtungen abzuleiten waren.

Der Untersuchung wurde der Zeitraum von etwa 1800 bis um 1950 zugrunde gelegt.

1.3.2 Themenabgrenzung

Die vorliegende Darstellung befaßt sich nicht mit Fertigarzneimitteln in Tablettenform im Sinne des § 4 Abs. 1 Arzneimittelgesetz 1983; es werden daher die speziellen Probleme von Kennzeichnung und Verpackung nicht behandelt (4).

Nicht Zielsetzung war es, eine technik-geschichtliche Abhandlung, etwa zur Mechanik von Komprimieranlagen, zu schreiben. Gleichwohl war eine genauere Betrachtung der eingesetzten Tablettiermaschinen unumgänglich. Auch sollte mit dieser Darstellung kein Kapitel "Firmengeschichte" geschrieben werden; einige Firmen jedoch, insbesondere die an der Entwicklung von Komprimieranlagen und der Tablette selbst direkt beteiligten, wurden in dieser Studie selbstverständlich häufiger erwähnt.

Auch gehörte es nicht zur Zielsetzung, galenische, pharmazeutisch-technologische Probleme als solche zu behandeln, obwohl auch dieser Aspekt in Verbindung mit der Optimierung der Tablettierverfahren nicht außer Acht gelassen werden konnte. Letztlich sollten analytische Probleme nur insofern berücksichtigt werden, als an ihnen verdeutlicht werden konnte, welchen Beitrag die Analytik zur Verbesserung der Qualität der Tabletten geleistet hatte.

1.4 Material

1.4.1 Stand der Forschung

LYMAN F. KEBLER veröffentlichte 1914 in Journal of the American Phamaceutical Association einen Aufsatz unter dem Titel: "The Tablet Industry - Its Evolution and Present Status." Während in dieser Publikation mehr Wert auf Analytik und Herstellung von Tabletten gelegt wurde, blieb der technisch-maschinelle Aspekt eher vernachlässigt. Historische Zusammenhänge und Fakten wurden im wesentlichen unter nationalen Gesichtspunkten referiert (5).

1916 legte PARRY A. FOOTE eine Dissertation mit dem Titel "Tablets" vor. Der Autor brachte lediglich eine chronologische Abfolge pharmazeutisch eingesetzter Tablettieranlagen, die weder charakterisiert, noch ausreichend beschrieben wurden. Ein Entwicklungsprozess bezüglich der Herstellungsmöglichkeiten von Tabletten wurde daher nicht deutlich (6).

Aus jüngerer Zeit existiert eine Dissertation in tschechischer Sprache von VACLAV RUSEK mit dem ins Deutsche übertragenen Titel: "Entwicklung einiger Arzneimittel und ihrer Produktionseinrichtungen". Diese Arbeit versucht zwar, innerhalb des geringen Raumes, der der "Tablette" gewidmet wurde, eine Systematik der Tablettieranlagen, weist aber im Prinzip die gleichen Mängel auf, wie die Studie von FOOTE: es wird weder auf die Entwicklung der Darreichungsform "Tablette" eingegangen, noch wird ein Entwicklungsprozess innerhalb der Tablettieranlagen von den ersten Anfängen bis zu den modernen Hochleistungsschnelläufern nachvollziehbar (7).

1.4.2 Quellen

Erstmals für den Zweck dieser Untersuchung wurden hinsichtlich der apparativen Entwicklung der Komprimieranlagen die im Deutschen Patentamt, München, archivierten Patentdokumente analysiert. Dieses Material konnte hinreichend durch Beschreibungen und Abbildungen von Komprimiermaschinen in zeitgenössischen Handbüchern der Pharmazie, Enzyklopädien, Fachzeitschriften, Ausstellungskatalogen oder Firmenprospekten sowie Anzeigen ergänzt werden.

Analytische, galenische, gesetzgeberische und gesellschaftliche Aspekte ließen sich durch das Studium der pharmazeutischen Fachliteratur erhellen.

Bedauerlicherweise finden sich weder bei den Herstellern von Tablettieranlagen noch bei den pharmazeutischen Unternehmern, die als erste Tabletten angeboten haben, umfangreiche firmeninterne Archivalien aus der Entstehungszeit der Tablette. In der Regel sind entsprechende Unterlagen nie systematisch gesammelt worden oder durch Kriegseinwirkung völlig verloren gegangen. Soweit Informationen gegeben werden konnten - zum Teil beruhten sie auf Befragungen ehemaliger, pensionierter Mitarbeiter - waren diese allenfalls von hinweisendem Charakter. Im übrigen existieren die Firmen, zu deren Angebot Tabletten von Anfang an gehört hatten, insbesondere die kleineren Unternehmen, zum Teil heute nicht mehr.

1.5 Methode

Die Frage, durch welche Einflüsse die Entwicklung der Tablette und ihrer Produktionseinrichtungen bestimmt wurde, sollte aus verschiedenen Blickwinkeln untersucht werden.

Als Kernstück der Betrachtung wurden Komprimieranlagen aus unterschiedlichen gewerblichen Bereichen hinsichtlich ihrer Funktionsmerkmale analysiert. Hierzu wurde eine Matrix angelegt, die eine Auswertung nach chronologischen Gesichtspunkten sowie nach Gruppenmerkmalen von Maschinentypen zuließ. Die Systematik nach Gruppenmerkmalen folgte dem Beispiel der Deutschen Patentklassifikation von 1877-1973 (8).

Häufig verwendete Termini technici wurden hinsichtlich ihrer bedeutungsmäßigen und sprachlichen Entwicklung in einem separaten Abschnitt untersucht.

Verwendete Abkürzungen befolgen die Empfehlungen des Dudens.

Soweit Personennamen erwähnt sind, wurden diese mit ihren Geburts- und Sterbedaten aufgeführt. Zahlreiche Erfinder sind jedoch in die einschlägigen biographischen Handbücher (9 - 17) nicht aufgenommen, so daß in diesen Fällen auf deren Lebensdaten verzichtet werden mußte.

Auf eine ausführliche Beschreibung einzelner oder aller Maschinendetails innerhalb der Abbildungen, insbesondere der technischen Zeichnungen, wurde bewußt verzichtet. Einerseits gehören viele technische Einzelheiten, die dabei angesprochen werden müßten, nicht zum Thema dieser Arbeit, andererseits sollten die dargestellten Maschinen und Geräte dem Betrachter vor allen Dingen einen Eindruck hinsichtlich ihres äußeren Erscheinungsbildes vermitteln. Alle relevanten technischen Neuerungen wurden im Textteil berücksichtigt.

Titelabkürzungen medizinischer oder pharmazeutischer Zeitschriften liegen die Vorschläge von W. ARTELT et al.: Periodica medica, 4. Aufl. (Stuttgart 1952) zugrunde.

Begriffsbestimmung und sprachliche Entwicklung des Terminus "Tablette"

2.1 Allgemeines

Als um die Jahrhundertwende die innovative Darreichungsform komprimierter Arzneimittel, die "Tablette", in die Therapie eingeführt worden ist, standen der medizinischen und pharmazeutischen Fachwelt zwar eine Reihe von Bezeichnungsvorschlägen für arzneiliche Komprimate zur Verfügung, sie wurden jedoch alle mehr oder weniger willkürlich und uneinheitlich auf einen Gegenstand angewendet, der nach Herstellungsverfahren und Produkteigenschaft an und für sich exakt charakterisierbar war, also eine eindeutige Bezeichnung verdient hätte.

Da der Fortschritt in der Wissenschaft sich nicht nur in der Verfeinerung ihrer experimentellen Hilfsmittel sondern auch in einer Präzisierung ihrer Begriffsbildung dokumentiert (1), sollen im folgenden nicht nur die wichtigsten Begriffe, die beim Tablettieren eine Rolle spielen, nach heutigem Kenntnisstand definiert und von ähnlichen, verwandten Bezeichnungen abgegrenzt, sondern auch die sprachliche Entwicklung des Begriffs "Tablette", des Hauptgegenstandes dieser Arbeit, sowie der Wandel ihres ursprünglichen Verständnisses von der Pastille zum heutigen Komprimat untersucht werden. Soweit es dem Verständnis der Verwandtschaft pharmazeutischer Operationen mit rein technischen hinsichtlich Verfahren, Maschinen oder Erzeugnissen dienlich ist, wird auf entsprechende Analogien hingewiesen (2).

2.2 Begriffsfindung

Die Tablette gemäß heutigem Verständnis ist ursprünglich eng den Pastillen zugeordnet worden. Beide sind als artifiziell geformte Festkörper anzusprechen, zu deren Formgebung unterschiedliche Verfahren führen. Während Tabletten durch Komprimieren erzeugt werden, ist dies bei Pastillen infolge speziel-

ler Vorbehandlung der eingesetzten Rohstoffmischung nicht möglich: sie werden durch Pressen oder Trennen geformt.

Für das Verständnis des Begriffswandels der Tablette von der Pastille zum Komprimat (vgl. Kap. 2.2.1 und 2.2.2) bildet eine strenge Unterscheidung zwischen den scheinbar ähnliche Vorgänge beschreibenden Begriffen "Komprimieren" und dem für plastisches Verformen vielfach eingesetzten "Pressen" die Grundlage.

2.2.1 Komprimieren (3)

Der heutige Begriff "Komprimieren", gleichbedeutend mit "Zusammenpressen, Verdichten" (4), leitet sich ab vom Lateinischen "comprimere", welches in seiner Grundbedeutung mit "Zusammendrücken, Zusammenpressen oder Zusammendrängen" wiederzugeben ist (5). Mit dieser Begriffsbestimmung ist gleichzeitig das Hauptmerkmal komprimierter Stückgüter charakterisiert, nämlich, beispielsweise bezogen auf Arzneimittel, "... bei geringem Volumen viel wirksame Substanz zusammengedrängt zu enthalten."(6)

Ziel des Komprimierens (7) ist es, eine Schüttgutsäule vom dispersen System "fest/gasförmig" durch Druck in einen kohärenten Körper mit konkreten Eigenschaften, ein Komprimat, zu überführen. Hierfür geeignete Maschinen stellen Preßkräfte von 10 bis 180 kN zur Verfügung. Es resultiert ein gegenüber dem Preßgut an Volumen erheblich reduzierter Preßling. Das Komprimieren selbst ist durch folgende physikalische Vorgänge gekennzeichnet: nach dem bloßen Zusammenschieben der Pulverpartikel erfolgt deren irreversibele Formänderung durch Bruch der Teilchen; infolge Vermehrung der Berührungsflächen der Partikel wird der durch Kohäsionskräfte bewirkte Zusammenhalt der Teilchen verstärkt. Unter höheren Preßkräften kommt es zur Verschiebung der Kristallebenen in Richtung des Kraftvektors. Nach

Druckabfall kann eine elastische Expansion des Preßkörpers beobachtet werden. Ein großer Teil der mechanischen Arbeit wird beim Komprimieren in Wärme umgesetzt bzw. geht als Reibungsenergie verloren (8, 9, 10).

Diese Transparenz der beim Komprimieren auftretenden physikalischen Zusammenhänge findet ihre Vorgeschichte im rein technischen Bereich. So führte beispielsweise hinsichtlich der Druckverhältnisse beim Komprimieren BRIX 1838 in seiner "Beschreibung der hydraulischen Pressen des Herrn Mechanikus Hummel in Berlin" aus:

> "... Anfänglich ist nämlich der Widerstand nur gering, und das Zusammenpressen jener Substanz kann durch die bewegende Kraft mit größerer Geschwindigkeit geschehen; später werden die gepressten Substanzen dichter, der Widerstand vergrößert sich ..." (11).

Daß der Widerstand, der sich dem Kompressionsdruck gegenüber beim Verdichten von Schüttgütern in Preßkammern aufbaut, nicht allein von der Gleitreibung des Preßgutes herrührt, sondern hauptsächlich von der Reibung, die Material und Werkzeug auf die Wandung der Preßkammer ausüben, hat den Ingenieur EVRARD 1859 sowohl zu entsprechenden theoretischen Berechnungen, als auch zum Bau einer diese Gesetzmäßigkeiten berücksichtigenden Komprimieranlage veranlaßt. Die Anlage war bei den Gruben von Chazotte in der Nahe von St. Etienne in Betrieb und diente der Erzeugung von Steinkohlenbriketts aus Staubkohle (12) oder Steinkohlenklein (13).

Durch Leistungsanalysen von Steinkohlenbrikettpressen mit einseitig wirkendem Druck stellte GERONDEAU 1861 fest, daß der Preßdruck zu 70 % durch Reibung an den Wänden der Preßkammern aufgezehrt wurde, demnach nur 30 % der Preßkraft nutzbar gemacht werden konnten. Außerdem zeigten die Komprimate in Abhän-

gigkeit von ihrer Höhe im Bereich der Ober- bzw. Unterseite unterschiedliche Dichten (14). Daraus wurde die Folgerung abgeleitet, Masse, Oberfläche und Höhe der Briketts müßten in einem gewissen idealen Verhältnis zueinander stehen, wenn die aufgewendete Preßkraft optimal genutzt werden sollte. Außerdem wurde für einen Preßling der kreisrunde Querschnitt als ideal erkannt (15).

In der Folgezeit wurden mit diesen experimentellen Ergebnissen Empfehlungen zur Herstellung von Briketts begründet, wenn auch aus Transport- und Lagergründen die klassische, längliche Brikettform nicht aufgegeben wurde (16).

Auf das Extrudieren, einer Kombination von Kompression und Verformung, sei hier nur der Vollständigkeit halber am Rande verwiesen (17, 18).

Definition:

Unter Komprimieren wird das Verdichten einer voluminösen Schüttgutsäule in einer Preßkammer unter Anwendung von Druck zu einem kohärenten, gegenüber der Ausgangsmasse erheblich volumenreduzierten Körper verstanden, der konkrete Komprimateigenschaften besitzt.

2.2.2 Plastisches Verformen (19)

Soweit heutige Handbücher zur Arzneiformenlehre noch auf die Herstellung von Pastillen eingehen, beschreiben sie deren Zubereitung als "Anteigen der Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen mit Wasser oder wässrigem Alkohol", anschließendem Ausrollen der Masse und Trocknen der mittels bestimmter Werkzeuge gewonnenen Produkte an der Luft oder im Trockenschrank (20).

Ziel dieses Vorgangs ist es, einer kohärenten, teigartigen Masse vom dispersen System "fest/flüssig" eine definierte Kontur zu geben (21). Bei diesem Vorgang, wenig präzis mit "Pressen" umschrieben, erfolgt eine plastische Verformung des Materials. Die Masse wird zwischen den Stempeln und in Querrichtung derartig verformt, daß sie sich den begrenzenden Flächen, insbesondere den eventuellen Bildflächen der Stempeln, andrückt. Im Ergebnis können Analogien zum Münzprägen gesehen werden (22). Der Formling weist gegenüber der Ausgangsmasse keine relevante Volumenverringerung auf (23). In der Regel bedarf das geformte Produkt bestimmter weiterer Manipulationen, wie z. B. Trocknen, bevor sein Herstellungsprozess abgeschlossen ist.

Die Werkzeuge, wie sie in der Pharmazie zur Formgebung teigartiger Massen eingesetzt wurden, erlaubten keine Anwendung größerer Preßkräfte. Beispielsweise pressten die Araber pastöse Massen zwischen zwei Hälften eines zungenartigen Formwerkzeuges aus Knochen, Elfenbein, Holz oder Stein (2. Hälfte des 10. Jhs.) per Hand (24). OSWALD CROLL (um 1560 - 1609) beschrieb ein Gerät, bestehend aus einem Zylinder sowie zwei passenden Siegelstücken, mit dessen Hilfe beiderseits beprägte Pastillen manuell geformt werden konnten (17. Jh.)(25).

Andere Möglichkeiten der Formgebung waren der Pastillenstecher (26), eine Formplatte, in deren Bohrungen die Masse eingestrichen wurde (27) sowie der Pastillenschneider (28). Auch die im 19. Jh. noch übliche Morsellenmaschine ist als Formwerkzeug anzusprechen (29).

Direkte Analogien zum Formen von Pastillen weisen die als ursprünglich einzustufenden (Altertum) manuellen Herstellungsverfahren in der Ziegelfabrikation auf. Die teigartig aufbereitete Masse wurde in Formkästen eingedrückt und dort festgestampft (30). Eine andere Parallele läßt sich in der "Klüttenbäckerei" erkennen. Bevor Briketts durch Kompression maschinell

erzeugt wurden, behalf sich die Bevölkerung der Braunkohlenregion damit, schlickerartig angeteigte Braunkohle, zunächst freihändig, ab etwa 1800 mittels blumentopfähnlichen Formen, zu kopfgroßen Ballen zu formen, um dann die getrockneten Klütten für den Hausbrand zu verwenden (31).

In diesem Sinne sind die Maschinen beispielsweise zur Dachziegelproduktion ebenfalls als Vorrichtungen zum Formen anzusehen. Die "Falzziegelpresse" übt zwar auf die zu verformenden Massen einen gewissen Druck aus, jedoch verkraften die Formkammern keine größeren mechanischen Energiebeträge, da sie mit bruchempfindlichen Gipsmodeln ausgelegt sind (32, 33).

Im Werkzeugmaschinenbau für die Metallverarbeitung werden umformende Maschinen "Pressen" genannt. Sie dienen folgender Zielsetzung:

> "... Bearbeitung des Werkstückes, z. B. Blech oder als Vollkörper (Massivteil), durch Umformen oder Trennen zwischen einem am Maschinenteil (Pressentisch) befestigten Werkzeugteil und dem zugehörigen mit dem Pressenstößel hin und her bewegten Gegenwerkzeug ..."(34).

Ein augenfälliger Unterschied zum Pastillenpressen besteht einerseits darin, daß hier nur unbedeutende Preßkraft aufgewendet werden braucht, während in der Metallverarbeitung Maschinen mit bis zu 2000 kN, z. B. beim Prägen (35), eingesetzt werden, andererseits darin, daß diese Maschinen nicht nur Formen, d.h. Kaltformen (Umformen), sondern auch Trennen und Zusammenfügen, wie die folgende Übersicht über die möglichen Betriebsanwendungen von Pressen für die Metallverarbeitung zeigt (36):

o Trennen:
- Abschneiden,
- Einschneiden,
- Ausschneiden,

- Abgraten,
- Lochen,
- Beschneiden,
- Schaben;

o Kaltformen:
- Flachstanzen,
- Biegen,
- Abkanten
- Rollen,
- Stechen,
- Durchziehen,
- Formstanzen,
- Einstanzen,
- Nachschlagen,
- Tiefziehen,
- Abstrecken,
- Fließpressen,
- Stauchen,
- Prägen;

o Zusammenfügen:
- Lappen,
- Falzen,
- Nieten.

Definition:

Plastisches Verformen ist das Gestaltgeben verformbarer kohärenter Massen mittels Formwerkzeug unter Druck ohne Volumenverringerung der eingesetzten Masse (37).

2.2.3 Ergebnis

Die Herstellung von Komprimaten unterscheidet sich von derjenigen der Pastillen im wesentlichen

- durch Beschaffenheit der Ausgangsmaterialien (schüttfähiges Gut),

- Verfahrensprinzip (Kompression) und
- Resultat (im Vergleich zum Volumen des eingesetzten Materials volumenreduzierter Preßling).

Es erscheint daher wenig verständlich, daß arzneiliche Komprimate nicht von Anfang an eine einheitliche, charakteristische Bezeichnung erhalten haben, wie z. B. die Briketts, die Komprimate der Braun- oder Steinkohle, sondern zunächst mit Pastillen gleichbehandelt wurden.

2.3 Sprachliche Entwicklung des Begriffs "Tablette"

2.3.1 Französischer Sprachraum

Die Grundbedeutung für Tablette leitet sich von Lateinisch "tabula" ab, das ursprünglich mit "Brett" wiedergegeben wird. Schon im Keltischen nimmt dieser Begriff eine Vielzahl von Sonderbedeutungen an, z. B. "Brett für gewisse Spiele", "öffentliches Schuldbuch", "Tafeln, auf denen Gesetze niedergeschrieben sind", "Register". Im Mittel- bis Neufranzösischen, etwa seit A. PARE (1510-1590), wird die Bezeichnung "tablette", die Diminutivform von "table", auf feste Medikamente von abgeflachter Form angewendet. Es wurden darunter zuckerhaltige, rechteckige oder würfelförmige Körper, ähnlich den Pastillen, verstanden (38).

Nach G. URDANG ist der Ausdruck "tablette" seit 1608 dokumentiert, als der lateinische Begriff "tabella" auf Trochisken angewendet wurde (39). Die Rezepte, die A. BAUME (1728-1804) 1769 unter der Bezeichnung "Antimontabletten nach Kunckel" veröffentlichte, waren als klassische Pastillen anzusprechen. Nachdem J. KUNCKEL VON LÖWENSTEIN von 1630 bis 1702 gelebt hatte, scheinen Pastillen im 17. Jh. unter der Bezeichnung "tablettes" gefertigt worden zu sein (40). In der ersten Ausgabe seiner "Elemens de Pharmacie" von 1762 widmete BAUME dem

Abschnitt "tablettes" ein umfangreiches Kapitel, in dem ohne Zweifel keine Komprimate beschrieben wurden (41).

Für die Erzeugnismarken aus dem frühen bis mittleren 18. Jh. galt zwar, daß die Markenbezeichnung unter anderem unmittelbaren Bezug auf die Herstellungsart bzw. Applikationsform des Mittels nahm, hinsichtlich beispielsweise der "Tablettes de Sante" aus der Zeit um 1770 kann das jedoch gemäß heutigem Verständnis nicht zutreffen, da unter den damaligen "tablettes" keine Komprimate verstanden werden konnten (42).

Unter "Tablettes" Pastillen zu verstehen, hat sich in Frankreich bis in die Arzneibücher der jüngeren Vergangenheit erhalten. Die in den Arzneibüchern der 40er Jahre dieses Jahrhunderts beschriebenen "Tablettes" waren ausgestochene Pastillen; Komprimate wurden nicht behandelt (43).

2.3.2 Angelsächsischer Sprachraum

Der Ursprung des Wortes "tablet" hat im Englischen/Amerikanischen die gleiche Wurzel, wie "tablette" im Französischen, und stellt lediglich die angelsächsische Wiedergabe von "tablette" dar (44).

Der Terminus "tablet" wurde auf oral-feste Arzneimittel angewendet. Um 1755 wird die Form der "tablets" als viereckig beschrieben, womit sich der sprachliche Umgang mit diesem Begriff - wie im Französischen - auf Pastillen zu beziehen schien (45). Noch um 1845 wurde der Begriff "tablet" auf Gemische geschmolzenen Kampfers mit weißem Wachs bezogen (46). Belegte der Erfinder der Tablette, W. BROCKEDON (1787-1854), seine Komprimate selbst zwar mit Begriffen, die nicht auf die besondere Charakteristik dieser Arzneiform schließen ließen ("shaping pills"), so wurden die Komprimate bald darauf immer-

hin als "compressed pills" bezeichnet (47).

Daß der Terminus "tablet" zum ersten Mal auf ein Komprimat BROCKEDONschen Typs angewendet wurde, ist seit 1862 dokumentiert: er wurde als Bezeichnung für komprimierte Arzneikörper aus Kaliumchlorid eingesetzt (48). Die nächste Stufe in der semantischen Entwicklung des Begriffs "tablet" war seine Kombination mit der Zusatzbezeichnung "compressed" durch die Firma JOHN WYETH & BROTHER, Philadelphia. Für dieses Unternehmen sind 1877 zwei Handelsmarken unter der Bezeichnung "compressed tablet" eingetragen worden (49). Damit war die Arzneiform "Tablette" zunächst in enge Verbindung mit dem Prinzip ihrer Herstellung gebracht.

Den eigentlichen Schritt mit dem Ziel der Verwendung eines einzigen Begriffs zur eindeutigen Kennzeichnung arzneilicher Komprimate tat die Firma BURROUGHS WELLCOME & CO., London, die sich 1883 den Begriff "tablet" für ihre kaufmännischen Ziele registrieren ließ. Das Wort "tablet" wies eine besondere Voraussetzung auf, die es registrierfähig machte: da es an sich keinen beschreibenden Charakter hatte, galt es als schützenswerter Phantasiename und war daher geeignet, als Handelsmarke verwendet zu werden; außerdem war die Tablette nach Ansicht von BURROUGHS WELLCOME & CO. bis dahin noch nirgendwo als ein Körper mit runder, bikonkaver Oberfläche beschrieben worden, vielmehr sei unter "Tablette" bisher ein flacher, viereckiger Körper (eine Pastille) verstanden worden (50).

Ein Jahr später ließ BURROUGHS WELLCOME & CO. sich für "tablets" das Warenzeichen "Tabloid" schützen. Die Idee hierzu kam HENRY S. WELLCOME (1853-1936) in 1884, als er darüber nachdachte, wie er die Worte Alkaloid und Tablette kombinieren könne. Das Warenzeichen, das sogar im Oxford Dictionary aufgenommen war, bezeichnete ursprünglich Komprimate mit hochwirksamen arzneilichen Stoffen in konzentrierter Form; später, etwa seit

der Jahrhundertwende, wurde "Tabloid" auch zum Warenzeichen für die hauptsächlich mit Tabletten ausgerüsteten Reiseapotheken von BURROUGHS WELLCOME & CO. sowie auch für Erste-Hilfe-Päckchen dieser Firma (51).

2.3.3 Deutschsprachige Entwicklung

Im deutschen Sprachraum nahm der Begriff "Tablette" zunächst die gleiche Entwicklung wie im Französischen, dem er entlehnt ist. CARL F. MOHR (1806-1879) schlug 1853 vor, diejenigen Trochisken (Pastillen), denen der sternförmige Eindruck fehlte, so daß sie eine gleichmäßige Oberfläche aufwiesen, "Tablettes" (Tabulae, Täfelchen) zu nennen (52).

1874 wendete I. ROSENTHAL (1837-1915) auf Komprimate die Bezeichnung "Tablette" an (53). Trotzdem war in der Folgezeit keine einheitliche Entwicklung in der Bezeichnungsweise arzneilicher Komprimate für den deutschen Sprachraum gegeben. Um die Jahrhundertwende setzte sich der Begriff "Tablette" im heutigen Sinne, u.a. auch aufgrund entsprechender Anregungen des Unternehmers EUGEN DIETERICH (1840-1904) (54) allmählich durch und wurde mit Aufnahme in das DAB 6 amtlich (55).

2.3.4 Ergebnis

Die Begriffe "tablette" im Französischen, "tablet" im Englischen und "Tablette" im Deutschen leiten sich ab von Lateinisch "tabula" und bedeuten in dessen Diminutivform soviel wie "Brettchen, Täfelchen". Während die Entwicklung dieses Begriffs unter linguistischen Gesichtspunkten keine Besonderheiten aufweist, unterliegt sein Bedeutungsgehalt, in den drei Sprachräumen uneinheitlich, einer Wandlung: während die französische Sprache die Bedeutung "Pastille" für "tablette" beibehält, ver-

lieren die Bezeichnungen "tablet" und "Tablette" diese Bedeutung und nehmen um 1860 bzw. um die Jahrhundertwende allgemein die Bedeutung arzneilicher Komprimate an.

2.4 Einflüsse auf den Bedeutungswandel des Begriffs "Tablette" von der Pastille zum Komprimat

Der Bedeutungswandel des Begriffs "Tablette" von "Pastille" zu "Komprimat" unterlag einer Reihe von Einflüssen, die mit der rein etymologischen Betrachtung dieses Wortes nicht berücksichtigt sind. War für das erste arzneiliche Komprimat keinerlei Bezeichnung vorbereitet, so waren die folgenden Bemühungen von traditionellen Vorstellungen, rational-sachlichen Einflüssen und - quasi als Kompromiß beider - gesetzgeberisch-amtlichen Kräften geprägt.

2.4.1 Die Bezeichnung des ersten arzneilichen Komprimates

Das älteste Dokument über Komprimate aus arzneilich wirksamen Substanzen (56) ist die auf BROCKEDON ausgestellte Patentschrift aus dem Jahre 1843. Sie trägt den Titel: "Shaping Pills, Lozenges, and Black Lead by Pressure in Dies" (57).

Bleistiftminen (58), Pastillen (59) und Pillen (60) waren zu dieser Zeit längst bekannte Artikel, entsprechend bezog BROCKEDON seinen Patentanspruch auf verbesserte Verfahren, die er als erster auf die Rohstoffe zur Herstellung dieser Gegenstände angewendet hatte (61), ohne die Möglichkeit vorzusehen, seine Komprimate mittels geeigneter Bezeichnung von echten Pillen und Pastillen unterscheiden zu können.

Welche differenzierten Möglichkeiten im Gegensatz dazu nach heute geltenden Vorschriften zur Verfügung stehen, arzneiliche

Komprimate	Überzogene Komprimate	Nicht-Komprimate
Kugeln	Dragees	Boli
Lecksteine	Kaudragees	Bonbons
Buccaltabletten	Lutschdragees	Kaukapseln
Kautabletten	magensaftresistente Dragees	magensaftresistente Kapseln
Lutschtabletten	Manteldragees	Retardkapseln
Manteltabletten	Retarddragees	Stärkekapseln
Sublingualtabletten	Filmtabletten	Zerbeißkapseln
Teetabletten	Lacktabletten	Pastillen
	magensaftresistente Tabletten	Pellets
	Perlen	Pillen
	Retardtabletten	

Tabelle 2: Beispiele für oral-feste Arzneiformen in ihrer amtlichen Bezeichnungsweise

Darreichungsform	Art der Herstellung
Boli, Pastillen, Pillen	Formen aus plastischen Massen (63)
Bonbon	Gießen, Strangpressen (64)
Hartgelatine-, Stärke-kapsel	Füllen (65)
Weichgelatinekapsel	Füllen (Scherer-Verfahren)(66)
Pellets	Granulieren (67)
Tabletten	Komprimieren (68)
Dragees, Perlen, Film- und Retardtabletten	Komprimieren und Überziehen (69)

Tabelle 3: Beispiele für oral-feste Arzneiformen und die Art ihrer Herstellung

Komprimate von anderen oral-festen Darreichungsformen abzugrenzen, ist in Tabelle 2zusammengefaßt (62). Diese Übersicht, der eine amtliche Darstellung des BUNDESGESUNDHEITSAMTes, Berlin, zugrunde liegt, berücksichtigt nicht nur eine Differenzierung der Arzneiform nach äußerer Gestalt, sondern auch nach jeweils spezifischem Herstellungsprozess (vgl. Tab. 3).

Zum Zeitpunkt BROCKEDONs Patentanmeldung verfügte die Pharmazie weder über derartig hochdifferenzierte Arzneiformen noch über deren Bezeichnungen. Unter den in Tabelle 4 aufgeführten

Morsuli	Rotulae	Trochisci	Pastilli
Tabulae	Boli	Pilulae	

Tabelle 4: Oral-feste Arzneiformen um 1840

dürften die Pille und die Pastille als Hauptrepräsentanten oral-fester Arzneiformen gegolten haben (70).

Diese Arzneiformen unterschieden sich von arzneilichen Komprimaten dadurch, daß sie nicht durch Verdichten einer Schüttgutsäule unter Anwendung von Druck dargestellt wurden bzw. werden konnten, so daß sich ihre Verwandtschaft mit den Komprimaten auf den gleichen Applikationsweg reduzierte. Eine solche Verwandtschaft allerdings läßt es heute als naheliegend erscheinen, wenn BROCKEDON auf seine arzneilichen Komprimate die Bezeichnung derjenigen Arzneiformen übertrug, deren Nachteile seine komprimierten Erzeugnisse vermeiden sollten (71).

2.4.2 Allgemeine Begriffsentwicklung "Komprimat" in der medizinischen und pharmazeutischen Fachwelt

Die Situation, in der sich BROCKEDON hinsichtlich einer eindeutigen Bezeichnung seines Erzeugnisses befand, blieb in Deutschland bis über die Jahrhundertwende hinaus bestehen, obwohl sich zu dieser Zeit die neue Arzneiform "Tablette" bereits im Markt zu etablieren begonnen hatte. So wurden Komprimate einerseits wahllos mit Bezeichnungen umschrieben, die historisch für Nicht-Komprimate belegt waren, andererseits zeigte sich ein Bemühen nach klarer, eindeutiger Bezeichnung. In Tabelle 5 wurde anhand einer Betrachtung der zeitgenössischen Literatur zusammengestellt, welche Bezeichnungen für pharmazeutische Komprimate in Fachkreisen angewendet worden sind (72).

Wie diese Tabelle wiedergibt, war der Erfindungsreichtum zur Bezeichnung pharmazeutischer Komprimate geradezu unerschöpflich. Rational-wissenschaftlichen Kräften, die von Anfang an Komprimate von Nicht-Komprimaten abgrenzten und ihnen eine eigene Bezeichnung gaben, standen emotional-traditionelle Kräfte gegenüber, die diese Entwicklung zwar nicht verhindern, immerhin aber über etwa 50 Jahre ausdehnen konnten.

ROSENTHAL hatte 1874 als erster im deutschsprachigen Raum arzneiliche Komprimate von anderen, bis dahin üblichen Arzneiformen zur oralen Applikation unterschieden und ihnen einen Namen gegeben. Er grenzte die Komprimate aufgrund
- des neuartigen Herstellungsverfahrens,
- ihrer besseren Bioverfügbarkeit und
- des Verzichtes auf Volumen, Gewicht und Preis erhöhende Zusätze

gegenüber Pillen, Boli, Zeltchen, Pulvern, Tafelchen, Kapseln usw. ab und bezeichnete sie als "Tabletten" (113).

Etwa 20 Jahre nach ROSENTHAL machte der Unternehmer DIETERICH

Jahr	Bezeichnung	Synonym	Quelle
1874	Tabletten		Rosenthal (73)
1880	comprimirte Medicamente	Tabletten, Pillen	Sauter (74)
1881	comprimirte Kügelchen	Pilulae compressae	n.n. (75)
1883	comprimirte Arzneimittel	comprimirte Tabletten, Tabletten	Huber (76), Geissler u. Moeller (77), Moeller u. Thoms (78)
	comprimirte Arzneimittel in Tablettenform		Anzeige (79), Thoms et al. (80)
	comprimirte Pulver		n.n. (81)
1884	Tablettae		Vomacka (82)
1888	Tabletten	Pastillen, Täfelchen	Eilers u. Böttger (83), n.n. (84), Seel (85), n.n. (86)
	comprimirte Tabletten	Preßtäfelchen, Tabloids	Eilers u. Böttger (87), n.n. (88)
	komprimirte Pastillen		Anzeige (89), Schelenz (90, 91)
1892	Tabulae	Tablettes, Tabloids, Täfelchen, Tabellae	Hager et al. (92)
	Pastilli	Tablettes, Pastilles, Lozenges, Trochisci	Hager et al. (93, 94, 95) Geissler u. Moeller (96)
	(Trochisci)	(Zeltchen), Pastillen, Tablettes, Lozenges	Hager et al. (97)
1894	Tabulettae	comprimirte Medicamente, komprimierte Arzneimittel, Tabletten, Tabulettae compressae	Dieterich (98), Geissler u. Moeller (99)
1895	komprimierte Arzneitabletten		n.n. (100)
	Pillen, Pastillen		n.n. (101)
1897	Tabulettae friabiles	Tabulettae triturandae, Verreibungstabletten	Dieterich (102)
	gepreßte Tabletten	Tabloids	n.n. (103)
1898	Arzneitabletten	Tabloids	n.n. (104), Liebreich (105)
	Tabloids		Linkenheil (106), Horks (107)
1900	Glühblocks	Kohlebriketts	Schneider (108)
1902	zusammengepreßte Arzneizubereitungen	Tabletten	n.n. (109)
1903	Tabulettae compressae	komprimierte Arzneitabletten	Arnold u. Wobbe (110)
1908	Pastilli	Scheiben, Tabletten, Täfelchen, Cylinder, Kegel, Kugelabschnitte, Tabulae, Trochisci, Plätzchen, Zeltchen, Hütchen	Schneider u. Süss (111), Moeller u. Thoms (112)

Tabelle 5: Zusammenstellung der Bezeichnungen in zeitgenössischer Schreibweise, die zwischen 1870 und 1920 für pharmazeutische Komprimate in Fachkreisen verwendet wurden

den zweiten konkreten Versuch, arzneilichen Komprimaten sowohl eine eigenständige Bezeichnung "Tabletten" zu geben, als auch sie von anderen oral-festen Darreichungsformen abzugrenzen. Insbesondere unter Pastillen verstand er keinerlei komprimierte Arzneiform mehr. Hinsichtlich Aussehen und Herstellung bezeichnen gemäß DIETERICHs Vorschlag die Begriffe "Pastille" und "Tablette" jede eine eigene, homogene Arzneiformengruppe (114). Diese Sprachregelung hatte DIETERICH bereits in den ersten Auflagen seines Pharmazeutischen Manuals vorgestellt, so daß dieses Gedankengut in die "Realencyclopädie der gesammten Pharmacie" aufgenommen werden konnte. Deren Herausgeber räumten ein, daß die Bezeichnungen "Tabletten/Tabulettae" bisher für Plätzchen, Täfelchen, Trochisken, Pastillen in Gebrauch waren, in neuerer Zeit aber vorzugsweise den durch Komprimieren hergestellten Arzneiformen gegeben würden (115).

Wenn damit auch die Weichen für die Akzeptanz einer exakten Nomenklatur gestellt waren und die Beachtung bzw. Beschreibung der Besonderheiten bei der Herstellung von Tabletten einen immer größeren Stellenwert bekamen, dominierte noch nach der Jahrhundertwende die Bezeichnung "comprimierte Arzneimittel" im Nachschlagewerk (116). Gleichwohl läßt sich beobachten, daß im wissenschaftlichen Sprachgebrauch Komprimate, auch wenn sie unter der Bezeichnung "Pastille" gehandelt worden sind, als Tabletten angesprochen wurden (117).

2.4.3 Bezeichnung für Komprimate in der Technik

Die sachliche Sprache der Techniker und Konstrukteure der Maschinen, die zur Fertigung von Komprimaten entworfen worden sind, setzte den plastischen Begriffen Pastille, Pille oder Tablette vor allem abstrakte gegenüber. Als Komprimate in den amtlichen Arzneibüchern oder anerkannten Handbüchern noch mit Pastillen bezeichnet wurden, gaben Techniker diesen Gegenstän-

den Begriffe wie:

- compakte Körper, 1877; Gercke (118);
- comprimierte Pulver, 1882; Albrecht (119);
- zusammengepreßte Substanzen, 1887; Burroughs Wellcome & Co. (120);
- Preßkörper, 1895; Rost (121);
- Körper, 1897; Dühring und Krämer (122);
- Preßling, 1914; Tietz & Co. (123).

Der Begriff "Tablette" war in diesem Fachbereich akzeptiert, lange bevor er in einem Arzneibuch aufgenommen wurde (124). Möglicherweise trug gerade die nüchterne, sachliche und emotionslose Sprache der Techniker dazu bei, die Charakteristik der Komprimate in der pharmazeutischen Fachwelt noch bewußter werden zu lassen, um so dem Terminus technicus "Tablette" schließlich zum Durchbruch zu verhelfen.

2.4.4 Traditionsbeeinträchtigte Rezeption des Terminus "Tablette"

Dadurch, daß es zum Zeitpunkt des Entstehens arzneilicher Komprimate an geeigneten Begriffen zur Kennzeichnung dieser neuen Arzneiform gefehlt hatte und auch der Vorschlag, sie "Tabulettae" zu nennen, insofern Unzufriedenheit ausgelöst haben mochte, als dieser Begriff, bedingt durch seine etymologische Entwicklung, an sich Assoziationen weckte, die mit dem flachen oder bikonkav gewölbten Preßling nicht unbedingt in Zusammenhang stehen mußten (Täfelchen, Tischchen, Tablett, Brettchen), wird verständlich, wenn auf Komprimate versuchsweise Begriffe angewendet wurden, die zwar für andere Arzneiformen schon belegt waren (Pillen (125), Kügelchen (126), Täfelchen (127)), aber immerhin eine, wenn auch entfernte Verwandtschaft zu diesen aufwiesen (orale Applikation, Einzeldosisform, Kompakt-

heit). Die Bezeichnung "Komprimierte Arzneimittel in Tablettenform" weist darauf hin, daß für die Namensfindung der Komprimate eher ihr Aussehen als ihr Herstellungsprozess ausschlaggebend war, obwohl die Herstellung von Komprimaten für die Pharmazie eine Innovation darstellte (128).

Neben dem Hilfsmittel der nomenklatorischen Analogie zu bekannten Arzneiformen wurde versucht, Komprimate hinsichtlich ihrer Zweckbestimmung näher zu charakterisieren, was sie jedoch wiederum in die Nähe klassischer Arzneiformen rückte. So wurden härtere Preßlinge, zu lutschen wie Pastillen, von weniger harten, zu schlucken wie Pillen, unterschieden. Außerdem bestand die Forderung, Komprimate sollten sich der leichteren Schluckbarkeit wegen hinsichtlich ihrer Form dem Aussehen der Pillen so weit wie möglich annähern. Diese Betonung physiologischer Aspekte in Verbindung mit dem Vergleich zu Pillen/Pastillen lenkte ebenfalls eher vom innovativen Charakter der pharmazeutisch-technischen Rezepturentwicklung der Komprimate ab, als gerade dies zu betonen (129).

Wie eine traditionelle, pharmapolitische Grundeinstellung, verbunden mit nationalem Stolz, die Aufnahmebereitschaft für Neuentwicklungen aus dem Ausland in Deutschland beeinflußt hat, mag folgendes Beispiel erhellen:
Obwohl um 1910 hinreichend publik war, welche pharmazeutische Besonderheit Tabletten waren, welche marktmäßige Entwicklung sie international genommen hatten, welche pharmazeutischen Unternehmer maßgeblich zu ihrer Verbreitung beigetragen haben, hatte sich HERMANN SCHELENZ (1848-1922) nicht dazu entschließen können, der Tablette zu einem klar definierten Platz unter den Darreichungsformen zu verhelfen. Da er sich andererseits den Tatsachen nicht entziehen konnte, äußerte er sich zur Tablette in folgender Art:

"Bis zum gewissen Grade neu und originell sind die ohne Bindemittel nur durch Anwendung bedeutenden Drucks dargestellten komprimierten Pastillen." (130)

2.4.5 Begriffsentwicklung in den Arzneibüchern

Gründe dafür, warum sich die Fachwelt gegenüber der Nomenklatur der Komprimate so uneinheitlich verhalten hat, sind im wesentlichen wohl in ihrer Orientierung an die jeweils gültigen Arzneibücher der damaligen Zeit zu suchen. Vor BROCKEDONs Anwendung des Komprimierprinzips auf arzneiliche Pulver kennt beispielsweise die Pharmacopoea Borussica, Erstausgabe 1799, in ihrer 4. Ausgabe von 1827 als oral-feste Arzneiformen Trochisci, Morsellen, Pillen und Rotulae (131). 1847, 20 Jahre später, erscheint die 6. Ausgabe mit den gleichen Monographien. Es ist interessant, daß damals bezüglich der Wiedergabe von "Trochisci" und "Rotulae" in deutscher Sprache als Pastille eine ähnliche Unsicherheit bestand, wie später hinsichtlich der Bezeichnung der Komprimate (132). Die Tatsache, daß Trochisci und Rotulae beide im Deutschen mit Pastille wiedergegeben wurden, nahm MOHR in seinem Kommentar zu diesem Arzneibuch zum Anlaß, sich gegen eine derartige nomenklatorische Inkorrektheit zu wenden, zumal Trochisci und Rotulae völlig verschiedenen Herstellungsverfahren unterlagen:

"... Es ist kein Grund vorhanden, warum die Pfefferminzpastillen nach S. 204 des lateinischen Textes Rotulae und die Ipecacuanhapastillen auf S. 259 Trochisci genannt werden. Bei den Pfefferminzpastillen ist diese Bezeichnung eigentlich unrichtig, da die Zuckerpastillen, wie sie von den Conditoren geliefert werden, Kugelabschnitte sind, und gar keine radförmigen Zeichen mehr tragen. Ohne hierauf einen besonderen Wert zu legen, und um der bloßen Sprachrichtigkeit willen, würde ich mir den Vorschlag erlauben, alle drei Pastilli zu nennen, da

dieses Wort keine besondere Form voraussetzt oder andeutet." (133)

Mit diesem Vorschlag war vorbereitet, daß zunächst der neutrale Begriff "Pastilli" auch auf neue Arzneiformen ähnlicher Gestalt angewendet werden konnte, wie es mit den Komprimaten dann tatsächlich geschehen ist. Das Deutsche Arzneibuch, die Pharmacopoea Germanica von 1872 (134), führte Monographien für die oral-festen Arzneiformen Pille, Rotula und Trochiscus im herkömmlichen Sinne (135), ebenso ihre 2. Ausgabe von 1882 (136).

Erst in der Pharmacopoea Germanica, 3. Ausgabe von 1890, die der Arzneiform Pastilli eine eigene Monographie widmete und sie durch diese Maßnahme von Trochisci und Tabulae, die neu aufgenommen worden sind, streng unterschied, wurde unter dieser Monographie zum ersten Mal in einem deutschen Arzneibuch ein Komprimat beschrieben:

"...werden die Stoffe in gepulvertem Zustand ... ausschließlich durch Druck ... in die entsprechende Form gebracht." (137)

Mit dieser Sprachregelung blieben Komprimate zwar hinsichtlich ihrer Herstellung den Pastillen bezeichnungsmäßig angegliedert, jedoch konnte für arzneiliche Komprimate die für Pastillen gestellte Gewichtsforderung von 1,0 g nicht aufrecht gehalten werden, bestand doch gerade einer der besonderen Vorteile der Tablette darin, mit keinen oder möglichst wenigen Hilfsstoffen auszukommen.

Dieser Versuch, mit den bestehenden Termini technici arzneiliche Komprimate einer vernünftigen Bezeichnung zuzuführen, war insofern zum Scheitern verurteilt, als das Arzneibuch zwar Pastillen von Tabulae (Täfelchen) unterschied, diesen jedoch als Synonym den Begriff Tabloid zuordnete, unter dem die Fachwelt Komprimate verstand, wohingegen die Herstellungsvorschrift auf

plastisch verformbare Massen lautete (138). Im Gegensatz hierzu wurden unter Pastilli und den zugehörigen Synonymen zwar Pastillen gemäß heutigem Verständnis beschrieben, jedoch zwei Herstellungsverfahren freigestellt: Formen und Komprimieren (139).

Die Pharmacopoea Germanica, 4. Ausgabe von 1900 (140) und das Deutsche Arzneibuch, 5. Ausgabe von 1910 (141) behielten die amtliche Version für Pastilli bei. Das Synonymverzeichnis der "neben den amtlichen sonst noch gebräuchlichen" Arzneimittelbezeichnungen im Kommentar zur Pharmacopoea Germanica, 4. Ausgabe, belegt allerdings, daß die Begriffe "Tablette" bzw. "Tabulettae" um 1900 längst gebräuchliche Bezeichnungen waren (142).

Erst 1926 wurde in das Deutsche Arzneibuch, 6. Ausgabe, eine eigene Monographie "Tabulettae" aufgenommen (143). Vergleichbare Monographien wiesen in dieser Zeit das Arzneibuch der Belgier (Compressae), Schweizer (Pastilli compressae), Dänen (Tabletten) und Ungarn (Tabulettae) auf (144).

2.4.6 Entwicklung der Definition von arzneilichen Komprimaten als "Tablette"

Als ROSENTHAL seine "Compressionspresse für voluminöse Arzneimittel" der Öffentlichkeit 1874 vorstellte, beschrieb er gleichzeitig, was er unter einer Tablette verstand:
- Medikamente werden ohne Zusätze, insbesondere ohne Wasser, mittels einer geeigneten Presse komprimiert;
- die resultierende Arzneiform heißt "Tablette".

Als Zielsetzung verfolgte ROSENTHAL die bis dahin nur unzureichend gelöste Problematik, hinsichtlich Geruch und/oder Geschmack übel anmutende arzneiliche Substanzen ohne Belästigung

der Geruchs- oder Geschmacksempfindung applizierbar zu machen. Damit erweiterte er die pharmakokinetische Zielsetzung BROCKEDONs um den aus Patientensicht sicherlich nicht unwichtigen Anwendungsvorteil (145).

1890 definierte die "Realencyclopädie der gesammten Pharmazie", mit Tabletten, lateinisch Tabulettae, würden "vorzugsweise die durch Comprimirung hergestellte Form der Arzneimittel" bezeichnet (146). Ihr Gewährsmann war DIETERICH, der sich Tabletten gegenüber folgendermaßen geäußert hatte:

> "Unter 'Tabletten, komprimierten Arzneimitteln' versteht man runde, zuweilen flache meist aber beiderseits gewölbte Täfelchen, welche durch starkes Zusammenpressen von Arzneimitteln hergestellt sind und bei deren Bereitung etwaige Zusätze nicht zur Geschmacksverbesserung, wie bei den Pastillen, sondern lediglich in Rücksicht auf eine leichte Löslichkeit gemacht worden sind."(147)

Offensichtlich hat sich die neuartige Bezeichnung für Komprimate jedoch noch nicht vollständig durchgesetzt, denn die Herausgeber des Kommentars zum dritten Deutschen Arzneibuch brachten den Begriff "Tablettes" und "Tabloids" in Zusammenhang mit "Trochisci" und "Täfelchen", die beide nicht durch Kompression hergestellt wurden. Nachdem die Franzosen unter "tablettes" Pastillen verstanden, die Briten unter "Tabloids" jedoch Komprimate, deutet dieses Verhalten auf eine gewisse Unsicherheit im Umgang mit diesen Begriffen hin (148).

Da sich auch die Arzneibuchkommission noch nicht zum Komprimat und dessen eindeutiger Bezeichnung ausgesprochen hatte, blieben die öffentlich geführten Diskussionen darüber, was "Tabletten" seien, unbeantwortet (149).

Während die ersten deutschen Arzneibücher Komprimate unter dem

Monographietitel "Pastilli" wenig konkret, quasi im Nebensatz, behandelten, definierte das DAB 6 Komprimate eindeutig unter "Tabulettae/Tabletten". Es wurde unmittelbar an die DIETERICH-sche Definition angeknüpft, die Zusatzstoffe genau spezifiziert nach Füll-, Binde-, Auflockerungs- oder Gleitmittel, auf eine eventuell notwendige Granulation verwiesen, sowie die Form der Tablette festgelegt (150).

Spätere Definitionen der Tablette geraten nach dieser Stufe der Entwicklung vergleichsweise banal. So wurden beispielsweise 1935 Tabletten im Unterschied zu Pastillen lediglich unter Berücksichtigung des trockenen Zustandes des Preßgutes definiert (151), ebenso 1938, als noch die Pastille im Sinne eines Vorläufers der Tablette in deren Definition mit einbezogen wurde (152).

Während die Definition des DAB 6 die Applikationsart der Tablette offenließ, bezog das DAB 7 diese ausdrücklich in die Monographie mit ein und differenzierte entsprechend

- Tabletten zur oralen Applikation,
- Tabletten zur Herstellung von Lösungen,
- Tabletten zur Implantation,
- Tabletten zum Einlegen in den Bindehautsack,
- Tabletten zum Einbringen in Vagina/Uterus,
- Tabletten zu anderen Zwecken (153).

Das DAB 8 bzw. das Europäische Arzneibuch, Bd 3, von 1978 versteht unter Tabletten primär die orale Applikationsform und setzt einen Monographietitel ein, der die Hauptcharakteristik der Arzneiform "Tablette" direkt wiedergibt: "Compressi" (154). Die Grundanforderung an das Preßgut bzw. die Schüttgutsäule, nämlich daß ein Material konstanten Volumens zur Tablette komprimiert werden soll, eines der wichtigsten Verkaufsargumente (Gewichtskonstanz) seit Einführung der Tablette, wird mit die-

ser Monographie erst 135 Jahre nach BROCKEDONs Anwendung des Komprimierprinzips auf arzneiliche Stoffe (155) in die Definition der Tablette mit einbezogen.

2.5 Ergebnis

Der sprachliche Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Darreichungsform und dem Wort "tablettes" wurde im französischen Sprachraum etwa in der Mitte des 16. Jahrhunderts hergestellt. Ursprünglich waren mit diesem Begriff pastillenartige Zubereitungen gemeint, auch im angelsächsischen und deutschsprachigen Bereich. Während in den Vereinigten Staaten der Begriff "tablet" für Komprimate etwa seit 1860 gebräuchlich war, hielt es JOHN WYETH & BROTHER 1877 noch für nötig, Komprimate "compressed tablet" zu nennen. Dieses Verhalten weist darauf hin, daß unter "tablet" nicht zwingend Komprimate verstanden werden mußten, demnach ein Umgewöhnungsprozess noch nicht abgeschlossen war.

Die Übertragung des Terminus "Tablette" auf Komprimate, die für die französische Sprache bis in die jüngere Vergangenheit nicht vollzogen wurde, war jeweils nach einer vorausgehenden Übergangsphase in England um 1883 mit der unmißverständlichen Trennung des Begriffs "tablet" von Pastillen durch BURROUGHS WELLCOME & CO., in Deutschland 1926 mit der amtlichen Bezeichnung von Komprimaten als Tabletten endgültig.

Am Ergebnis dieser Entwicklung wird deutlich, daß Fortschritt unter anderem auch auf einer Verschärfung der Begriffsbildung beruht.

Die Erzeugung von Komprimaten vor 1840

3.1 Allgemeines

Zur Zeit BROCKEDONs war es technisch ohne weiteres möglich, durch Anwendung von Druck auf loses Schüttgut geformte Presslinge herzustellen. Neben den in BROCKEDONs Patentschrift erwähnten keramischen Komprimaten waren unter anderem auch Steinkohlenbriketts schon bekannt. Mit dem Ziel, Kohlenersatz zu finden, wurde auch Torf zu Preßversuchen eingesetzt. Ebenso waren gepreßte Vegetabilien seit geraumer Zeit schon bekannt.

3.2 Stand der Pressentechnik um 1820

Daß Materialien durch Druck derart zu beeinflussen sind, daß bestimmte Effekte erzielt werden können, war in der Geschichte der Entwicklung unserer Zivilisation eine sehr frühe Beobachtung und wurde - zweckgebunden - sehr bald eine Notwendigkeit. Das Bügeleisen mit seiner langen Entwicklungsgeschichte war wahrscheinlich, seitdem der Mensch mit Metall umzugehen gelernt hatte, in verbreitetem Gebrauch. Es wird als Keim zur Idee der Pressentechnik schlechthin angesehen, denn das Eisen, mit dem der Betreffende arbeitet, ist so schwer, daß auf das zu bearbeitende Material ein annähernd konstanter Druck ausgeübt werden kann, während die Bodenfläche des Eisens eben ist und wie ein aufheizbarer Pressentisch eingesetzt wird (1).

Diese Beobachtung, verbunden mit der Funktion einer Schraube, führte bereits im klassischen Altertum zur Schraubenpresse, eingesetzt beispielsweise zum Abpressen von Saft aus Früchten. Dieser Pressentyp blieb der beherrschende bis zum Beginn der Industrialisierung, als mit wachsenden Bedürfnissen die Anforderungen an Pressen nicht nur hinsichtlich ihrer maximalen Preßkraft stiegen. Um 1820 stand der noch jungen Industrie ein breites Spektrum verschiedener Maschinentypen zur Verfügung (2):

3.2.1 Schraubenpressen

Ihr Funktionsprinzip ist die schiefe Ebene (der Schraube) und der Hebel mit dem Nachteil des erheblichen Kraftverlustes durch Reibung. Schraubenpressen wurden eingesetzt zum Auspressen von Saft aus Runkelrüben, zur Ölgewinnung aus stark ölhaltigem Samen, als Mostpresse, zum Zusammenpressen von Baumwollballen etc. (3).

3.2.2 Hebelpressen

Sie arbeiten durch Kraftübertragung mittels eines Hebelarmes (langer Balken). Ihr Reibungsverlust ist zwar geringer, sie wirken auch schneller, jedoch lassen sich keine vergleichbar hohen Preßkräfte wie mit der Schraubenpresse erzielen. Ihr Anwendungsbereich deckt sich im wesentlichen mit dem der Schraubenpressen (4).

3.2.3 Keilpressen

Sie wirken durch einen mit Gewalt in einen Raum geschlagenen Keil. Haupteinsatzzweck war das Ölauspressen.

3.2.4 Walzenpressen

Walzen- oder Zylinderpressen waren vergleichsweise jüngeren Datums (Beginn ihrer Entwicklung etwa ab 1810) (5). Ihr Einsatzbereich beschränkte sich nicht nur auf das bloße Auspressen. Sie wurden eingesetzt zum Bedrucken von Kattun, Buchdruck, Glätten, Metallstrecken (Blechwalzen), Schneiden von Nägeln, Messern, Scheren (6).

3.2.5 Hydraulische Pressen

Das Prinzip der direkt wirkenden hydraulischen Presse, die JOSEPH BRAMAH (1749 - 1814) 1796 erfunden hatte (7), wird heute fast überall in der Welt zur Preßkrafterzeugung übernommen. BRAMAH wandte in seiner Erfindung praktisch das pascalsche Gesetz an: in einer statischen Flüssigkeit ist der Druck an irgendeinem Punkt in jeder Richtung gleich. Das heißt, daß ein auf eine geschlossene Flüssigkeit übertragener Druck unverändert in jeder Richtung ausgeübt wird und mit gleicher Kraft auf gleiche Fläche wirkt. Allerdings erst die Erfindung der Ledermanschettendichtung durch seinen Assistenten MAUDSLAY verhalf BRAMAHs hydraulischer Presse zum Erfolg: in Form und Material oft geändert bildet sie heute noch das Mittel, die Flüssigkeit daran zu hindern, am Stempel der hydraulischen Presse auszutreten (8). Der Einsatzbereich derartiger Pressen beschränkte sich zunächst auf das Auspressen (9).

Daneben existierten Wasser-, Luft- und Dampfpressen. Über die Anwendungsbereiche derartiger Pressen (Auspressen, Vereinigen oder Verbinden von Körpern, Strecken von Metall, Zerkleinern, Bedrucken) hinaus existierten Hinweise auf ihren Einsatz zum Zwecke der Erzeugung verdichteter Preßkörper (10).

Von diesem Stand der Pressentechnik konnten zu Beginn des 19. Jahrhunderts Ingenieure und Techniker in Frankreich und England, die neuartige Methoden und Maschinen zur Erzeugung von Komprimaten entwickelten, ausgehen.

3.3 Komprimaterzeugnisse und Komprimieranlagen

3.3.1 Ziegel- und Tonwarenfabrikation

Der Ursprung industrieller Ziegelfertigung wird in den Verei-

nigten Staaten von Nord Amerika angesiedelt. Die Stadtgründung auf Manna-Hatin (heutiges Manhattan, New York) besaß bereits um 1650 zahlreiche Steinhäuser. Um dem raschen Wachstum von New York die materiellen Voraussetzungen zu schaffen, war es notwendig, eine leistungsfähige Ziegelei zur Verfügung zu stellen (11).

Holländer hatten solche Ziegeleien am Hudson aufgebaut. Entsprechend dem wachsenden städtebaulichen Bedarf dehnten sich die Ziegeleien in den folgenden Jahrhunderten rapide aus. Anfang 1700 entstanden Tonwarenfabriken und Ziegeleien bei Albany, in Philadelphia, Baltimore, Boston und anderen Orten. Die erste 1800 patentierte Ziegelpresse löste eine Reihe von Folgeerfindungen und Verbesserungen aus. Charakteristisch für die amerikanische Herstellungstechnik war, nicht einen Tonstrang zu pressen, von dem dann mittels gespannten Drahtes Ziegel abgeschnitten werden mußten (wie es in Europa zunächst üblich war), sondern Ziegel in Formkästen zu pressen, die in der Peripherie eines rotierenden Tellers eingelassen waren (12).

Pierer's Universallexikon führte 1865 hierzu aus:

> "Von den Formziegelpressmaschinen ist die älteste folgende. Ein horizontales oder vertikales Rad ist an seiner Peripherie mit Formen versehen, welche der Reihe nach unter einen festen Fülltrichter geführt werden, wo sie von zwei konischen Walzen oder einem Stempel mit dem feuchten Ton gefüllt werden. Alsdann gelangt die gefüllte Form an eine Ablegevorrichtung, welche allmählich den mit einem hervorragenden Stift versehenen beweglichen Boden derselben emporschiebt, bis der Ziegel freiliegt und beseitigt werden kann. Sie haben also eine den Braunkohlen- und Torfpreßmaschinen ähnliche Einrichtung. Eine solche Einrichtung hatte die 1825 patentierte Maschine von Lyne und Steinford."(13)

Mit dem Prinzip einer solchen Maschine wurden in der Folgezeit auch Ziegel aus pulverförmigem Ausgangsmaterial gepreßt.

Nach der Beschaffenheit des Tons, den sie verarbeiten, lassen sich Ziegelpressen zweckmäßig einteilen in:
- Naßpressen, die plastische Tonmassen formen,
- Nachpressen, die vorgeformtes Material verdichten,
- Trockenpressen, die pulverförmiges oder stückiges Ziegelgut komprimieren.

Die Naßpressen repräsentieren die älteste Generation dieser Pressenarten. Konstruktionsmäßig wurden zwei Grundtypen unterschieden:
- Maschinen mit geradliniger, hin- und hergehender Bewegung (14) und
- Maschinen mit rotierendem Formentisch (15).

Wie später noch gezeigt wird, repräsentieren letztere prinzipiell den Maschinentyp, wie er für die Brikettierung und Tablettierung als Rundläufer Anwendung finden sollte (16).

Überall dort, wo es sich um Material handelte, das sich nicht auf Naßpressen verarbeiten ließ, wurde das Trockenkomprimieren angewendet. Infolgedessen waren die Standorte dieser Maschinen mit den Vorkommen bzw. der Förderung der wenig feuchten Schieferтone gekoppelt. Da der Schieferton bei der Steinkohlenförderung, beispielsweise auf den Gruben im Rheinland oder Westfalen, massenhaft anfiel, war es naheliegend, daß für die Veredelung von Steinkohlenklein, der Brikettierung, Maschinen gleichen Funktionsprinzips entwickelt und eingesetzt wurden, wie zur Trockenpressung von Schieferton oder Kunststeinen (17).

3.3.2 Brikettbereitung

Mit "briquettes" (la brique, frz.: der Ziegel) wurde ursprüng-

lich die aus Torfkohle unter Wasser- und Lehmzusatz bereitete Formkohle, zuerst in Paris eingeführt, bezeichnet.

Gelten neben künstlich geformtem Brennstoff generell aus staubförmigem oder kleinstückigem Material erzeugte Komprimate als Briketts, wie beispielsweise Erz- oder Hüttenprodukte, so werden im engeren Sinne hierunter nur die aus natürlichem Kohlenklein hergestellten Steinkohlen- oder Braunkohlenkomprimate verstanden (18).

Ziel der Brikettierung ist es, unverwertbare Bergwerkserzeugnisse durch Aufbereitung verkäuflich zu machen. Nach der Phase der Anreicherung (Trennen des kohlehaltigen Materials von andersartigen Mineralkörpern) wird das Kohlenklein zu festen künstlichen Steinen von bestimmter Gestalt verdichtet (19).

Die Brikettbereitung ist hinsichtlich ihrer wirtschaftlichen Zielsetzung mit der der Ziegeleiindustrie eher nicht vergleichbar. Sie leitete sich ursprünglich von dem Wunsch ab, die im Tagebau, beispielsweise vom Ausgehenden der Flöze, abbaubare Kohle in einer für den Hausbrand geeigneten Form zur Verfügung zu haben. Als Beginn der Brikettbereitung wird daher die Klüttenformerei und Handstreicherei erachtet, die in den Kohleregionen seit alters her gebräuchlich war (20). Als aber mit der weiteren Verbreitung der Dampfmaschine, mit der unter anderem immer leistungsfähigere Pumpen betrieben wurden, so daß dem Bergbau wesentlich effizientere Möglichkeiten zur Beherrschung des Grubenwassers zur Verfügung standen, der früher eher unbedeutende Steinkohlenbergbau in der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts mehr und mehr an Bedeutung und Ausdehung zunahm, später auch die Erschließung und planmäßige Ausbeutung der reichen Braunkohlenbodenschätze einsetzte, fielen mit der Förderkohle immer größere Mengen unverkäuflicher, da kleinstückiger, Kohle an. Kaufmännischer Unternehmergeist regte daher an, aus diesen zunächst wertlosen Kohlenmassen absatzfähige Formkohle mit

verbesserten Eigenschaften zu machen (21).

Mit der frühen Erzeugung künstlicher Kohlensteine wurden an die Produkte Anforderungen gestellt, die heute noch den Qualitätsstandard der Brikettierung auszeichnen:
- regelmäßige, gleiche Form,
- zweckentsprechende Größe,
- gleichartige Zusammensetzung,
- Gewichtskonstanz,
- größtmögliche Festigkeit,
- Beförderungs- und Lagerfähigkeit,
- hoher Heizwert,
- geruchloser Brand,
- leichte Entzündbarkeit,
- geringe Rauch- und Rußentwicklung,
- geringer Aschenanteil,
- Formbeständigkeit auch im Feuer (22).

Dabei führte der naturgegebene Zustand des Ausgangsmaterials, hier die wasserarme, wenig poröse Steinkohle, dort die wasserreiche, weiche, erdige Braunkohle, die Steinkohlen- und Braunkohlenbrikettechnologie von Anfang an in eigenständige Entwicklungen, "wozu die getrennte geographische Lage der damals wichtigsten Versuchs- und Fabrikationsgebiete (Frankreich, England, Belgien und Rheinland-Westfalen einerseits, Mitteldeutschland andererseits) mit beigetragen hat" (23).

Die Ergebnisse der ersten Brikettversuche, die mit Steinkohle gemacht worden sind, wurden den an Briketts zu stellenden Anforderungen in keiner Weise gerecht. Bereits 1799 wurde ein erstes englisches Patent auf die Herstellung von Kohlensteinen in Gestalt von "Kuchen" (cakes) erteilt. Abgesiebtes Steinkohlenklein wurde mit Erde, Ton, Kuhdünger, Teer, Pech, Bruchglas, Schwefel, Sägespänen, Ölkuchen, Lohe, Holz oder anderen Stoffen vegetabilischen Ursprungs vermengt. Keines der ähnlichen, in

der Folgeperiode patentierten Verfahren konnte mehr als nur versuchsweise Anwendung finden. Auch mit dem Gemisch von 92% Steinkohlenklein und 8% tierischem Fett nach WESCHNIAKOV gelang der Durchbruch nicht: hohe Arbeitslöhne und Rohstoffkosten machten sein "Carbolein" unrentabel. Die fabrikmäßige Erzeugung von Briketts mit Maschineneinsatz brach sich erst in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts Bahn. 1832 ließ sich die Firma E. MARSAIS, St. Etienne, die Herstellung von 10 kg schweren Preßkohlen aus Steinkohlenklein unter Zusatz von Steinkohlenteer als Bindemittel patentieren. Da es den Briketts noch an Festigkeit mangelte, versuchte sie 1842 weiches Steinkohlenpech (brais gras) als Bindemittel. Dieser Ansatz war so erfolgversprechend, daß sie im selben Jahr in Berard bei St. Etienne die erste Brikettfabrik, 1846 in Givors die zweite Brikettfabrik baute. 1843 gelangen WYLAM in England erfolgreiche Versuche mit hartem Steinkohlenpech (brais sec)(24).

Damit war ein Standard erreicht, der bei überschaubarem Aufwand eine lohnende Erzeugung von Preßsteinkohlen zufriedenstellender Beschaffenheit ermöglichte.

3.3.3 Torf- und Braunkohlenbrikettierung

Es ist in der Geschichte der Technik kein ungewöhnliches Phänomen, daß der Anstoß zu einem entscheidenden Entwicklungsschritt eines Industriesektors nicht aus ihm selbst, sondern von außen kommt. Beispiel hierfür bietet der Anfang der Braunkohlenbrikettierung (25). Ihre Technologie war direkt ableitbar von den Versuchen, den noch jüngeren Brennstoff, den der Braunkohle verwandten Torf, zu brikettieren (26).

Entsprechende Maschinen wurden besonders in Sachsen schon seit 1820 erprobt, ferner auch in England. Da der Torf in unbearbei-

tetem Zustand, also feucht, komprimiert werden sollte, waren sämtliche Versuche zum Scheitern verurteilt. Entweder zertrieb der Wasserdruck bei geschlossenen Preßformen die Presse (27), oder der Torf verquoll die Poren der wasserdurchlässigen Formen (28).

Erst gegen Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die Herstellung von Preßtorf wieder aktuell, als dazu übergangen wurde, getrockneten Torf zu komprimieren. 1853 erhielten GWYNNE & CO., London, ein englisches Patent für Einrichtungen zum Zerkleinern, Trocknen und Komprimieren von Torf. Ihr Patentanspruch zielte darauf, den getrockneten Torf maschinell, ohne Bindemittelzusatz, lediglich unter Anwendung von Druck zu komprimieren. Da GWYNNEs Methode zu umständlich war, eine lohnende Massenproduktion also nicht in Frage kam, außerdem der Torfziegel in England mit der Steinkohle kaum konkurrieren konnte, erhielt sein Verfahren nie technische Bedeutung, ihm kommt jedoch die Priorität des Gedankens zu, das Brikettiergut vor der Verpressung weitgehend zu trocknen, war doch der Stand der damaligen Technik noch durch die Herstellung von Handstreichsteinen und Naßpreßsteinen aus feuchtem Torf und feuchter Braunkohle gekennzeichnet. Die im wesentlichen erst nach Erfindung der Torfpresse im Jahre 1858 durch CARL EXTER (1816 - 1870) in größerem Umfang einsetzende Herstellung von Braunkohlenbriketts beruhte grundlegend auf der Erkenntnis, daß die deutsche Braunkohle erst nach Trocknung auf einen Restwassergehalt von 15-20% ohne Bindemittel, lediglich durch Druck, zu Preßlingen gleicher Größe und hinreichender, den Ferntransport ermöglichender Festigkeit komprimierbar war (29).

3.3.4 Ziegeltee

Stückige komprimierte Gegenstände waren in der 1. Hälfte des vergangenen Jahrhunderts nicht nur im Bereich des Kohlebergbaus

und der Tonwarenindustrie bekannt, sondern auch für Genußmittel. So sollen die Shaker, eine bis etwa 1850 bestehende religiöse Sekte, die in ländlichen sozialistischen Siedlungen Nordamerikas lebten, zu Beginn des 19. Jahrhunderts gebräuchliche Küchenkräuter und Tabak, insbesondere den indianischen Tabak (30), in der Form etwa 30,o g schwerer Päckchen gehandelt haben (31). Inwieweit es sich hier um echte Komprimate gehandelt hat, kann aus heutiger Sicht nicht mehr schlüssig beantwortet werden (32, 33).

Ebenso wie derartige gepreßte Kräuter war im Europa der damaligen Zeit der Ziegeltee unbekannt. Sein Verbrauch beschränkte sich auf das Gebiet Chinas und des russischen Mittelasiens bzw. den dort lebenden Nomadenvölkern. Die bei der Zubereitung des beispielsweise schwarzen Tees anfallenden zerbrochenen Blätter, das Abgesiebte der Teefabrikation, Stiele und dergleichen Verunreinigungen, wurden entweder trocken oder nach Anfeuchten mittels überströmenden Wasserdampfs in hydraulischen Pressen zu ziegelgroßen Stücken komprimiert. Die Ziegeltees trugen auf der einen Seite die Anfangsbuchstaben des Erzeugers oder des Erzeugungsortes, selten in erhabener Form. Neben Teekomprimaten ohne jede Bezeichnung auf dem Block existierten Sorten mit reichlicher Verzierung und Herstellerangaben. Neben diesen Erzeugnissen aus geringerwertigen Nebenprodukten, die bei der Teefabrikation abfielen, existierte Tee in Tafelform aus edelen Pekoe-Sorten, nach gleichem Verfahren komprimiert (34).

3.4 Die Technik in der Apotheke der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts

Während die Technik außerhalb der Pharmazie in den frühen Jahren des 19. Jahrhunderts Maschinen einsetzte, die den Bedürfnissen der aufkeimenden Industriegesellschaft gerecht werden konnten, nicht nur hinsichtlich ihrer Produktionsleistung

sondern vor allem, weil sie als Neuentwicklungen neuartige Bedürfnisse befriedigten (Städtebau, Stahlindustrie, Brennstofferzeugung für diese Industrie, stationäre Dampfmaschinen, Dampfschiffe, Lokomotiven), begnügte sich die Pharmazie hinsichtlich mechanischer Operationen immer noch ausschließlich mit den Möglichkeiten, die die traditionelle Galenik vorsah (35).

Folgende Geräte und Werkzeuge standen für mechanische Operationen um 1830 dem Apotheker zur Verfügung (36):

- Wurzelmesser, Wiegemesser, Kräuterschere
  zum Zerschneiden grobstückiger Drogen (MOHR beschrieb darüberhinaus eine automatisch fortschiebende Schneidemaschine zum Zerkleinern von Wurzeln oder Rinden (37),
- Raspel, Feile,
- Keule/Mörser
  zum Zerquetschen oder Zerreiben,
- Mörser, Pistill, Reibschale, Keule, Präsentierstein mit Läufer
  zum Zerstoßen und Zerreiben. Außerdem waren
- Pulverisiermaschinen, wie zum Beispiel Kugelmühlen,
  im Einsatz, Stampfvorrichtungen u.ä.. Die Darstellung feinster Pulver erfolgte in
- Beutelbüchsen oder in Verstaubungsmaschinen (38),
- Granulierbüchse
  zum Granulieren flüssigen Metalls,
- Dekantiergefäße, Heber, Scheidetrichter
  zum Abgießen und Abheben,
- Koliertücher, Tenakeln, Spitzbeutel, Filtrierpapier und -tücher, Filtriermaschinen (39)
  zum Seihen und Filtrieren,
- Schaumlöffel
  zum Abschäumen, Klären,
- Pressen

zum Aus- und Abpressen (40),
- Siebmaschinen (41),
- Mischvorrichtungen, Rührwerke (42).

Diese technische Ausrüstung bezüglich mechanischer Grundoperationen reduzierte die Möglichkeiten der Apotheker auf im wesentlichen vier Verfahrenstechniken:
1. die Phasentrennung von fest/flüssig-Systemen,
2. das Zerkleinern,
3. das Sieben und
4. das Mischen.

3.5 Rezeptierweise und Rezepturtätigkeit um 1830

Ergänzend zur Übersicht der technischen Ausrüstung einer Apotheke des frühen 19. Jahrhunderts geben die zeitgenössischen Arzneitaxen Auskunft darüber, welche Arbeiten üblicherweise in der Rezeptur anfielen. In seinem Entwurf zur Neuauflage einer Arzneitaxe führte THEODOR W. CH. MARTIUS (1796 - 1863) folgende Tätigkeiten an:
- Herstellen von Lösungen,
- Fertigung von Boli und Trochisci,
- Kochen von Kataplasmen,
- Klären,
- Abkochen,
- Emulgieren,
- Filtrieren,
- Bereitung von Gallerten,
- Bereitung von Gummiharz-Mixturen,
- Herstellung von Aufgüssen,
- Pressen von Kräutersäften,
- Bereiten von Latwergen,
- Linimentherstellung,
- Mixturenherstellung,

- Molkenherstellung,
- Pflastermischen und Malaxieren,
- Bereitung der Pillenmasse,
- Formen der Pillen,
- Vergolden, Versilbern der Pillen,
- Pulverbereitung, Dispensieren,
- Pulvermischen,
- Herstellen von Saturationen,
- Bereiten von Salben,
- Bereitung von Senfteig,
- Teemischen,
- Teeabfüllen (43).

Die Aufstellung verdeutlicht, welche der vier angesprochenen mechanischen Grundoperationen in der Apotheke um 1830 am häufigsten verlangt wurde: das Mischen. Im Gegensatz dazu spielte das Komprimieren in der Pharmazie noch überhaupt keine Rolle. Die in der Apotheke gegebenen technischen Voraussetzungen ermöglichten keine Arzneiformen, die als Tablettenvorläufer anzusehen wären.

Anweisungen an Ärzte zur Rezeptierfertigkeit von Arzneimischungen gingen über diesen Rahmen nicht hinaus. Üblich war allerdings bereits die differenzierte Behandlung wirksamer Bestandteile (= Basis und Adjuvans) von sonstigen Bestandteilen (= Corrigens, Constituens oder Vehiculum) (44).

3.6 Brockedons wegweisende Erfindung

Wie dargestellt werden konnte, war das Verfahren, auf dem BROCKEDONs Patent basierte, an und für sich nicht neu: bereits etwa 30 Jahre war es mit zufriedenstellendem Erfolg im Bergbau und der Tonwarenindustrie angewendet worden. Daß BROCKEDON mit

dem bekannten Verfahren des Komprimierens trotzdem seinen Patentanspruch durchsetzte, mußte daher andere Gründe gehabt haben; zumal auch die Produkte, die er erzeugte, im Sinne einfacher Komprimate um 1840 längst gebräuchliche, alltägliche Gegenstände waren und demnach das Patent nicht rechtfertigen konnten.

Nach dem Wortlaut der Patentschrift (45) bezog BROCKEDON seinen Patentanspruch lediglich auf verbesserte Herstellungsbedingungen zur Produktion von Pillen und Pastillen. Bisher wurden diese Präparate aus plastisch verformbaren Massen geformt, was mit Nachteilen für die Erzeugnisse (Interaktion der eingesetzten Rohstoffe, Vereitelung der Bioverfügbarkeit) verbunden sein konnte; nach BROCKEDON waren derartige Produkte ohne Hilfsstoffzusatz ausgehend von korn-, pulver- oder staubartigem Material, lediglich durch Anwendung von Druck in geeigneten Preßkammern herstellbar.

BROCKEDON grenzte seinen Patentanspruch ausdrücklich gegen die Anwendung des Komprimierens zur Produktion stückiger Preßlinge im nicht-pharmazeutischen Bereich ab (46). Seine Erfindung läßt sich demnach auf das Einbringen eines rein technischen Verfahrens, des Komprimierens, in die Pharmazie, damit um die Erweiterung der Möglichkeiten in der pharmazeutischen Technologie, reduzieren. Die Tablette wird damit zu einer originären, neuartigen Arzneiform, die ihre Vorläufer im Ziegel und Brikett findet.

3.7 Ergebnis

Für die Herstellung arzneilicher Komprimate standen der Pharmazie um 1840 im Prinzip zwar bereits eine geeignete Technologie zur Verfügung, sie wurde aber von der Apothekerschaft weder ärztlicherseits gefordert, noch hat sich die Pharmazie selbst

an dieser für sie neuartigen Technologie interessiert gezeigt.

Da die Technik des Komprimierens selbst erst sehr jung und noch wenig verbreitet war, konnte die Herstellung von Komprimaten durchaus noch nicht zu den Selbstverständlichkeiten des industriellen Alltags gezählt werden. Wenn jedoch arzneiliche Komprimate erst seit der Patentierung von BROCKEDONs Gedanken hergestellt werden konnten, so waren unter den vor 1843 mit dem Begriff "tablette" bezeichneten Produkten keine arzneilichen Komprimate zu verstehen (47, 48, 49, 50).

Pressen wurden in der Apotheke bis Mitte des 19. Jahrhunderts nur zur Gewinnung von Drogenauszügen eingesetzt. Für diesen Zweck standen neben Handgeräten primär zwei Arten von Schraubenpressen zur Verfügung: die Schrauben- und die Plattenpresse (51), hingegen waren Hebel-, Keil-, Walzen- und hydraulische Pressen in der Pharmazie nicht üblich (52). Mit der Erweiterung der pharmazeutisch-mechanischen Arbeitsmethoden um die des Komprimierens war entsprechend das technische Armentarium des Apothekers um geeignete Geräte zu erweitern. Wenn die Schraubenpresse in der Pharmazie eine jahrhundertelange Tradition aufwies, so lag es sehr nahe, daß auch dieser Pressentyp versuchsweise zum Komprimieren eingesetzt wurde. Wie jedoch im folgenden gezeigt werden soll, bildete sich für das Ziel der Massenerzeugung komprimierter Arzneikörper im Laufe der Entwicklung ein eigener Typ von Maschinen heraus.

4.1 Allgemeines

An Tabletten werden aus Sicht der Herstellung im wesentlichen drei Anforderungen gestellt:

- die Herstellung muß wirtschaftlich erfolgen, das heißt in möglichst kurzer Zeit den Ausstoß großer Stückzahlen erlauben;

- die Preßlinge müssen untereinander größtmögliche Gewichtskonstanz aufweisen, das heißt weder unzureichend aufbereitetes Preßgut noch Dosierfehler des eingesetzten Gerätes dürfen zu relevanten Abweichungen vom Durchschnittsgehalt an wirksamer Substanz in der Tablette führen;

- die Tablette muß, ohne große Gewichtsverluste zu erleiden (Bruchfestigkeit), unter Umständen zahlreiche und strapaziöse Transporte überdauern.

Für die zur Tablettierung eingesetzten Maschinen bedeutet dies,
- eine möglichst hohe Leistung aufzuweisen,
- justierbar dosiergenau zu arbeiten,
- individuellen Verhältnissen anpaßbar genügend hohe Preßkraft aufzubringen.

Der folgenden Betrachtung zur Entwicklung von Komprimieranlagen sollen diese pharmazeutischen Zielsetzungen zugrunde gelegt werden.

Die gewählte Systematik der Maschinen geht vom jeweils charakteristischen Funktionsablauf aus, der für
- Füllen der Preßkammer,
- Komprimieren und
- Ausstoßen der Komprimate

realisiert wurde. Für die Funktionscharakteristik sind unter anderem wesentlich und augenfällig

- Fehlen oder Vorhandensein einer Arbeitsfläche (Pressentisch, Matrizentisch),
- Beweglichkeit oder Unbeweglichkeit der Arbeitsfläche,
- Bewegung der Preßwerkzeuge und Art der Preßkrafterzeugung sowie
- der Beschickungs- und Dosiervorgang.

Es ergibt sich demnach eine Grobgliederung der Komprimieranlagen in zwei Gruppen, die eine, deren Maschinen keine Arbeitsfläche aufweist, die andere mit entsprechender Arbeitsfläche. Innerhalb dieser Gruppen soll versucht werden, homogene Untergruppen von Maschinen oder Geräten hinsichtlich Funktions- und Leistungsspektrum sowie ihrer Entwicklungszeiträume miteinander zu vergleichen, um so den Fortschritt, aber auch mögliche Rückschritte oder Fehlentwicklungen, sowie Stagnationen in der maschinellen Entwicklung aufzeigen zu können.

4.2 Maschinen ohne Matrizentisch

4.2.1 Tablettiergeräte, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper unverbunden ist

4.2.1.1. Preßkrafterzeugung mittels Hammerschlag

Der älteste Repräsentant dieses Maschinentyps ist die Erfindung von BROCKEDON aus dem Jahre 1843 (1). Die drei aus Stahl gefertigten Werkzeuge, die BROCKEDON zur Anwendung des Komprimierprinzips auf arzneiliche Pulver einsetzte, finden sich, mehr oder weniger abgewandelt, in jeder Komprimieranlage wieder: eine Matrize, ein Oberstempel und ein Unterstempel (bei BROCKEDON war letzterer lediglich als Widerlager ausgebildet (vgl. Abb.: 1).

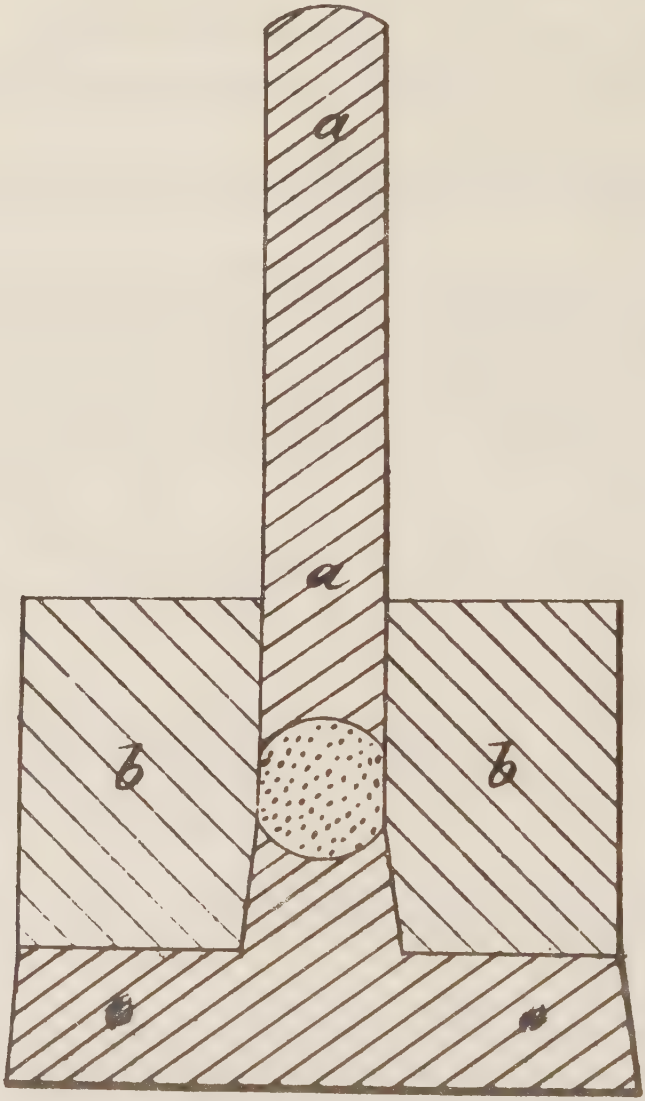


Abb. 1: Brockedons Tablettier-Handwerkzeug, 1843 (British Patent, Nr.: 9977)

Auf das als Unterstempel dienende Widerlager wurde die Matrize gesteckt, deren Bohrung mit diesem als unterem Abschluß die Preßkammer bildete. Die zuvor gewogene oder gemessene (2) Menge an Preßgut wurde manuell in die Preßkammer geschüttet, der Oberstempel aufgesetzt und das Pulver mittels einiger Hammerschläge auf den Oberstempel komprimiert. Zur Tablettenentnahme war es nötig, alle drei Werkzeuge aus ihrem losen Verbund zu trennen. Diese Prozedur mußte für jede einzelne Preßung wiederholt werden.

Ein baugleiches Gerät stellte 1875 der Amerikaner JOSEPH P. REMINGTON vor. Die Werkzeuge unterschieden sich in Anordnung und Handhabung nicht von der ursprünglichen Version BROCKEDONs. Das untere Widerlager war als symmetrisches Gegenstück zum Oberstempel ausgebildet (3).

Die Entnahme des fertigen Komprimates erleichterte der Drogengroßhändler JACOB DUNTON, Philadelphia, 1876 dadurch, daß er nach Kompression des Preßgutes den Matrizenblock mitsamt Komprette und Widerlager über eine Höhlung des Basiskörpers seines Gerätes gab, durch die nach nochmaligem Schlag auf den Oberstempel Tablette und Widerlager ins Freie fielen. DUNTON sah für die Matrize auf dem Grundkörper seines Gerätes zwei räumlich getrennte Arbeitsplätze vor: den Kompressionsort, der gleichzeitig Füllstelle war und die Ausstoßstelle (vgl. Abb.: 2) (4).

Vom Typ des BROCKEDONschen Gerätes wurden in der Folgezeit noch zahlreiche analoge Vorrichtungen gebaut, deren Hauptteile - Preßzylinder und zwei Stempel - KEBLER 1890 als essentielle Werkzeuge für eine Komprimieranlage beschrieb (5). REMINGTON bot 1895 ein Kleingerät an, identisch dem schon beschriebenen, mit der Erweiterung, daß auf einem Block drei Matrizen mit jeweils unterschiedlicher Preßkammergröße Platz fanden (6).

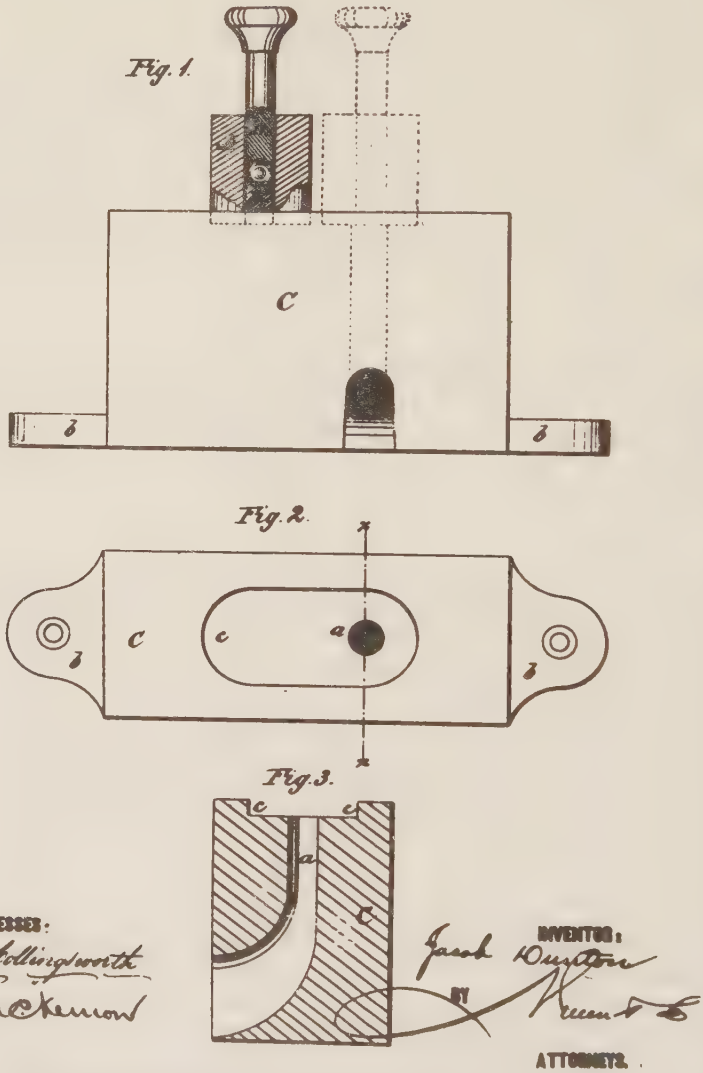


Abb. 2. Duntons "Pill Machine", 1876 (United States Patent, Nr.: 174 790)

1897 sollte das umständliche Füllen der Preßkammer durch eine Graduierung des Oberstempelhalses, mit Hilfe derer die Füllmengendosierung des Preßgutes volumetrisch möglich wurde, erleichtert werden; im übrigen glich die Handhabung dem Gerät DUNTONs (7).

Nicht mittels Hammerschlag, sondern mit der bloßen Faust wurden Tabletten auf dem 1899 von KAHNEMANN & KRAUSE, Wien vorgestellten Gerät komprimiert (8).

Ebenfalls das Prinzip DUNTONs war dem Gerät von E. A. LENTZ, Berlin (1902), zugrunde gelegt, mit dem einzigen Unterschied, daß Kompression und Füllung einerseits, der Ausstoß andererseits nicht auf derselben, sondern auf zwei separaten Grundplatten erfolgte (9).

Um 1900 bot die FRITZ KILIAN MASCHINENFABRIK, Berlin, ein Handtablettiergerät an, das sich in seiner Ausführung sehr eng an den BROCKEDONschen Urtypus anlehnte (vgl. Abb.: 3)(10). ARTHUR McEWAN OF CATHCART, Glasgow, stellte 1908 einen Block mit vier unterschiedlich großen Bohrungen und zugehörigen Oberstempeln als "Pigmy"-Tabletmachine vor. Komprimiert wurde mittels Hammerschlag gegen eine mit dem Matrizenblock paßgenaue Platte als Widerlager, aus der symmetrisch zum Oberstempel im Durchmesser der zugehörigen Matrizenbohrung konkave Höhlungen ausgearbeitet waren (11). Noch 1910 wurde als Preßkammer ein zylindrischer metallischer Hohlblock angeboten, der mittels mehrerer Zwischenscheiben pro Füllung die Herstellung mehrerer Tabletten erlaubte (12).

Gerätschaften dieses Typs lassen sich direkt auf BROCKEDONs Erfindung zurückführen. Sie kamen ohne aufwendige Mechanik aus; die Handhabung war einfach aber umständlich. Pro Kompressionsakt wurde in der Regel eine Tablette hergestellt. Die Leistungsfähigkeit dieser Geräte war daher wirtschaftlich uninter-

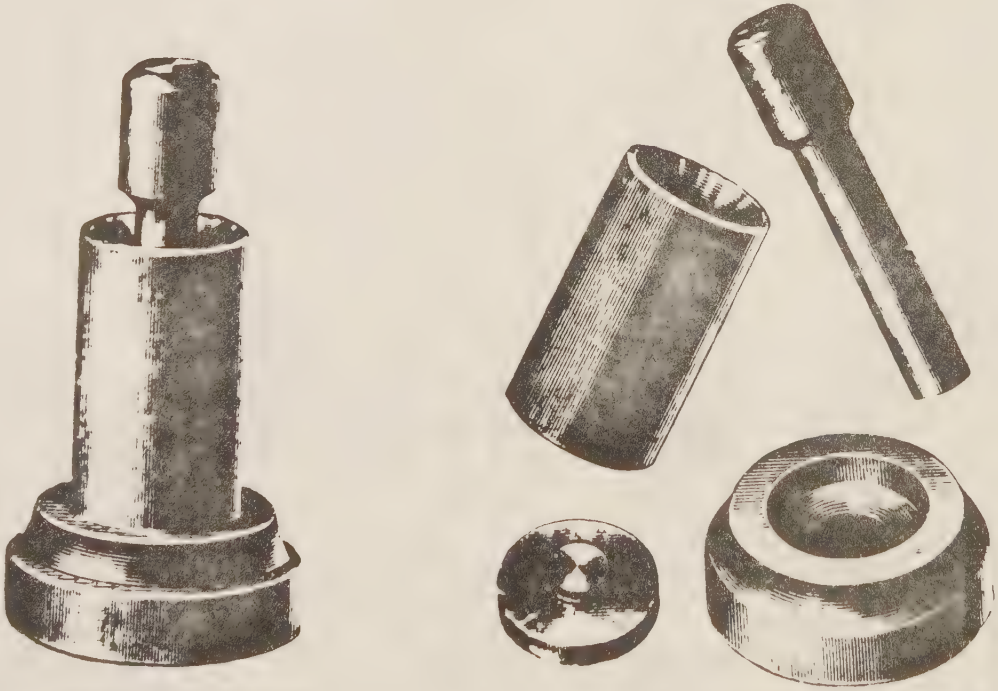


Abb. 3: Tablettier-Handwerkzeug der Firma Kilian, um 1900 (nach Utz, 1901)

essant; sie dienten entsprechend, wie später noch gezeigt werden soll, primär der Herstellung von Tabletten im Rezepturmaßstab. Die Erzeugnisse selbst waren von unterschiedlicher Dichte, da die aufgewendete Preßkraft nicht standardisierbar war, daher nicht zu reproduktionsfähigen Ergebnissen führen konnte. Zur Tablettenentnahme mußten die drei Werkzeugteile auseinandergenommen werden.

4.2.1.2 Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel

1874, gut drei Jahrzehnte nach BROCKEDON, stellte ROSENTHAL der deutschen Öffentlichkeit eine "Compressionspresse für voluminöse Arzneimittel" vor. Das Gerät, das er hierzu einsetzte, war eine Schraubenpresse. Die Grundplatte, die den Pressenkörper trug, war in der Mitte durchbohrt. Diese Bohrung konnte durch einen beweglichen Schieber entweder verschlossen oder offen gehalten werden. Die Kompression selbst erfolgte in einer lose unter der Schraubenspindel und über der Bohrung der Grundplatte einsetzbaren, hülsenartigen Preßkammer, wie vorstehend beschrieben. Durch Einsatz kleiner, konkaver Metallplättchen in die Preßkammer konnten pro Hub 1 bis 2 oder mehrere Tabletten komprimiert werden.

Die Arbeitsweise war folgende: auf die mit dem Schieber verschlossene Bohrung der Grundplatte wurde die zylinderförmige Preßkammer gesetzt, zunächst ein plan-konkaves Metallplättchen als unteres Widerlager eingeführt, dann das abgewogene Pulver in die Preßkammer geschüttet und die Schüttgutsäule mit einem konkav-planen Metallplättchen nach oben abgeschlossen. Drehen der Schraubenspindel führte deren unteres Ende in die Preßkammer ein, bis schließlich das Preßgut infolge hinreichenden Druckes zwischen den beiden Metallplättchen komprimiert war. Zurückdrehen der Spindel entspannte das Gerät, anschließend mußte die Bohrung der Grundplatte freigegeben und durch nochma-

liges Senken der Spindel in die Preßkammer die wie Stempel wirkenden Einsätze mit dem Komprimat nach unten in ein geeignetes Auffanggefäß ausgetrieben werden (vgl. Abb.: 4, die das analoge Gerät von KILIAN zeigt) (13).

Außerhalb der Pharmazie waren für derartige Maschinen bereits um 1877 leistungssteigernde Entwicklungen bekannt, beispielsweise zur Herstellung künstlicher Pflastersteine: Die Maschine aus der Tonwarenindustrie preßte pro Hub 10 Pflastersteine. Die Schraubenspindel führte 10 auf einer gemeinsamen Platte vereinte stempelartige Ansätze in die zugehörigen Formkammern eines in den Pressenbereich geschobenen Formkastens ein (14). Eine Teepresse aus dem Jahre 1890 gleichen Funktionsprinzips konnte pro Hub 35 Komprimate erzeugen (15).

Die Maschine der Firma LENTZ (um 1893), die wie alle dieser Gruppe über eine mit dem Pressenkörper nur lose verbundene Preßkammer verfügte, komprimierte pro Hub zwar nur eine Tablette, besaß aber im Gegensatz zu vergleichbaren Geräten eine Vorrichtung, mittels derer die Stellung des Unterstempels reguliert werden konnte, so daß über die Fülltiefe die Stärke der Tablette variierbar war. Neu für diese Maschinengruppe war, daß nach vollendeter Kompression ein Hebel den Unterstempel mit dem Komprimat soweit emporhob, daß die Tablette bequem von der Matrize genommen werden konnte, ohne daß die Komprimiereinheit zerlegt werden mußte (vgl. Abb.: 5)(16).

ROSENTHAL hatte seine erste Schraubenpresse in der Zwischenzeit wesentlich verbessert: um 1900 stellte die Firma REINIGER, GEBBERT & SCHALL, Erlangen, nach seinen Angaben ein Komprimiergerät her, welches bei jedem Niedergang der Schraubenspindel gleichzeitig das Preßgut für eine Tablette vorverdichtete, eine Tablette komprimierte und eine ausstieß. Ermöglicht wurde dieser Ablauf durch die getaktete Drehung einer revolverartig mehrfach aufgebohrten Matrize in Verbindung mit der Kontrolle

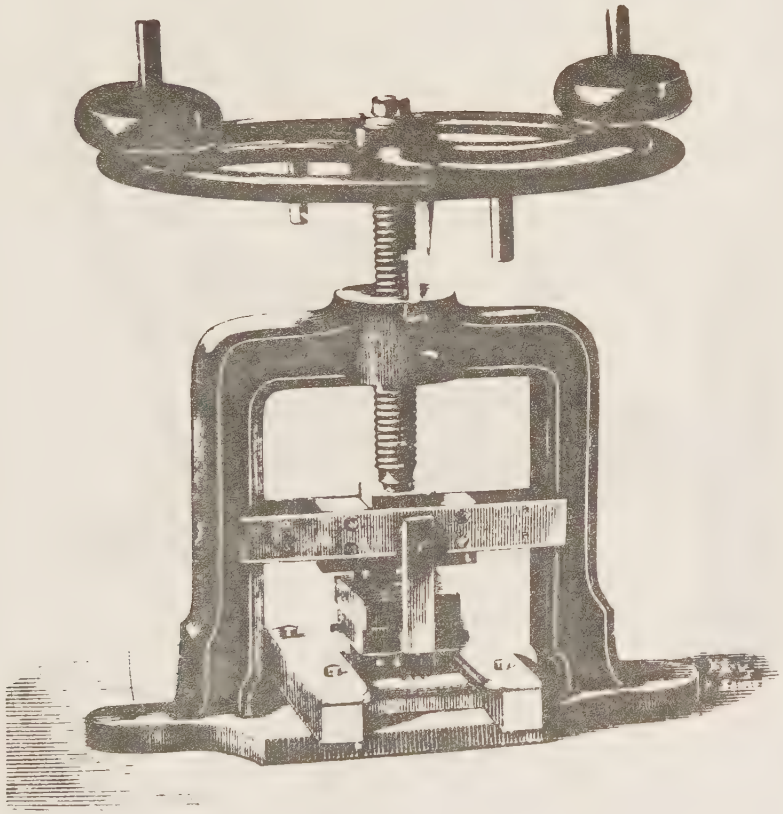


Abb. 4: Schraubenpresse der Firma Kilian, um 1900
(nach Utz, 1901)

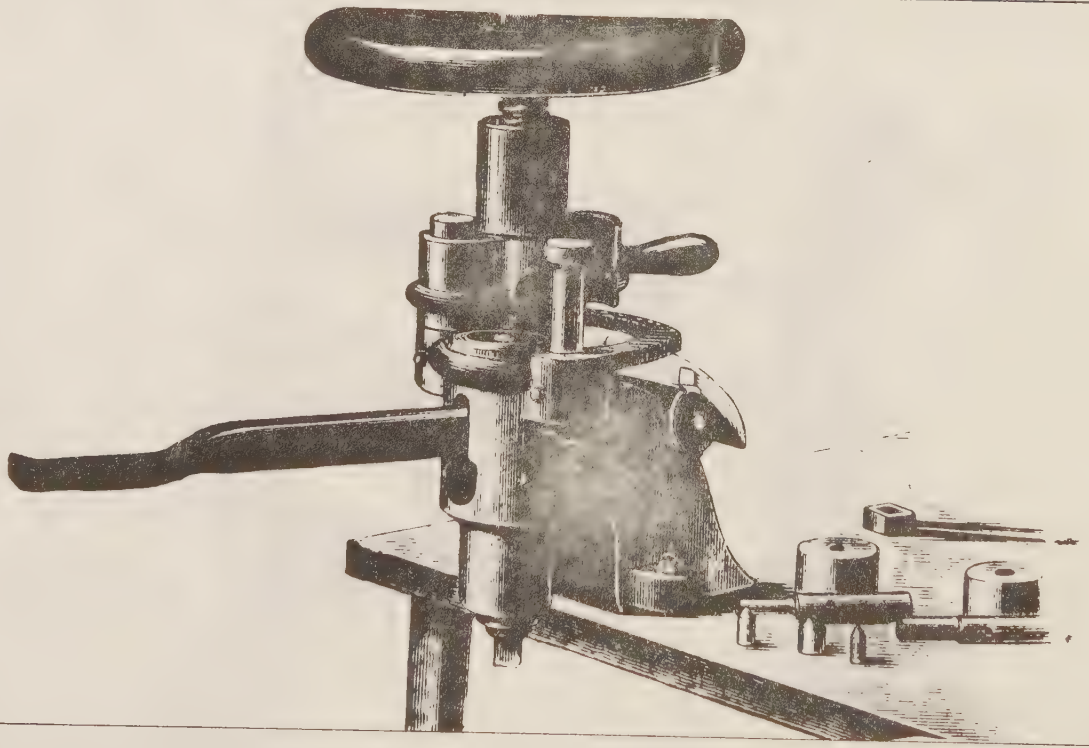


Abb. 5: Schraubenpresse der Firma Lentz, um 1890 (nach Dieterich, 1894)

ihres paßgenauen Standes zu den Preßstempeln (17).

Eine bedeutende Leistungsfähigkeit wiesen auch diese Maschinen nicht auf. Die pharmazeutischen Geräte dienten lediglich dem Zweck der rezepturmäßigen Fertigung kleinster Stückzahlen von Tabletten. Gefüllt wurden sie manuell, in der Regel mit zuvor abgewogener Pulvermenge.

Innerhalb dieser Maschinengruppe zeichnete sich als entwicklungsmäßiger Schritt ab, daß die Komprimiereinheit nicht mehr völlig zerlegt werden mußte, um das Komprimat freizulegen. Die Schraubenspindel ließ im Vergleich zur Kompression mittels Hammerschlag zu, auf das Preßgut wesentlich länger andauernde und höhere Preßkräfte einwirken zu lassen, so daß das optische Ergebnis der Tablettierung ebenfalls verbessert werden konnte.

4.2.1.3 Preßkrafterzeugung mittels Hebel

Die erste Tablettiermaschine vom BROCKEDONschen Grundtyp, bei der zur Preßkrafterzeugung der Hebel eingesetzt wurde, war 1879 der von B.L. SMEDLEY, Philadelphia, hergestellte "Compressor". Dieses Gerät war dem von REMINGTON sehr ähnlich, der Unterschied bestand lediglich darin, daß anstelle des Hammerschlags der Hebel eingesetzt wurde (18).

Die zahlreichen analogen Geräte glichen sich nicht nur im Aussehen, sondern auch in ihrer Funktion. Die von der Firma R. LIEBAU, Chemnitz, seit etwa 1893 angebotene Handtablettenpresse funktionierte nach folgendem Ablauf: bei angehobenem Hebel wurde das zuvor gewogene Pulver in die Preßkammer gefüllt, der Oberstempel eingesetzt und dann gegen ein Widerlager komprimiert, die Preßkammer anschließend über eine Öffnung geführt (gemäß dem Prinzip DUNTONs) und durch nochmaligen Druck mit dem Hebel Komprimat und unterer Stempeleinsatz aus der Preßkammer

entfernt (19). Das von BENDER & HOBEIN, München, konstruierte (20) und von H. C. STEINMÜLLER, Dresden, vertriebene (21) Hand-Hebeltablettiergerät (um 1899) unterschied sich von vorstehend beschriebenem lediglich in der Bewegung der Preßkammer: war sie bei LIEBAU geradlinig angelegt, so erfolgte sie bei STEINMÜLLER bogenförmig. Funktionsgleich mit dieser war auch die "Perfection Tablet Machine", die 1895 in der Fachpresse vorgestellt wurde (22). Von vergleichbarer Bauweise war auch die Handhebeltablettenmaschine der Firma HENNIG & MARTIN, Leipzig, (vgl. Abb.: 6)(23).

Geräte diesen Baumusters wurden über die Jahrhundertwende hinaus gebaut und vertrieben, so beispielsweise die "Forshaw Tablet Machine" 1902 (24). Für diesen Typ der Tablettiergeräte ergab sich daraus eine eher stagnative Situation. Die Entwicklung war grundsätzlich abgeschlossen; die realisierten Funktionsprinzipien haben sich in der Praxis bewährt, so daß für eine Weiterentwicklung kein unmittelbarer Anlaß bestand. Für höher gesteckte Ziele in der Tablettierung standen überdies geeignete Alternativen (vgl. Kapitel 4.3) zur Verfügung.

Eine dieser Gerätegruppe zugehörige Maschine besonderer Art war die Tablettenpresse nach BUDDE, hergestellt von der Firma GEBR. GRÄFEN, Berlin. Zur Maschine gehörte eine aufklappbare Matrize mit fünf Bohrungen in Reihe. Das zugehörige Widerlager mit fünf stempelartigen Erhebungen war als Bodenplatte ausgeführt. Matrize mit Bodenplatte wurden in eine Führung des Gerätes eingesetzt, die Preßkammern mit abgewogenem Pulver gefüllt, die erste Preßkammer bis zum ersten Anschlag unter den vertikal bewegten Oberstempel geführt, per Hebeldruck komprimiert, der Matrizenblock bis zum zweiten Anschlag geführt usw. Nach dem Komprimieren wurden die Tabletten durch Öffnen des aus der Maschine entnommenen Matrizenblocks freigelegt (25).

Innerhalb dieser Maschinengruppe existieren noch weitere Bei-

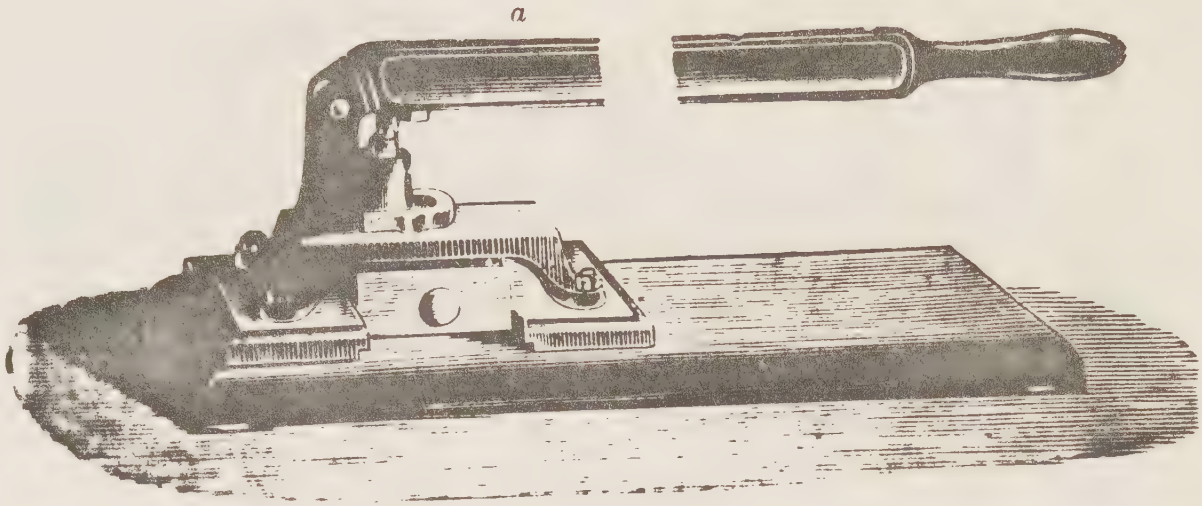


Abb. 6: Hebeltablettiergerät der Firma Hennig & Martin, um 1900 (nach Utz, 1901)

spiele, sowohl aus dem pharmazeutischen (26), als auch aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich (27), bei denen analoge oder spezielle Techniken eingesetzt worden sind, die jedoch aus Gründen der Übersichtlichkeit an dieser Stelle nicht weiter beschrieben werden sollen.

Gemeinsam ist allen pharmazeutisch eingesetzten Maschinen dieser Gruppe die manuelle Füllung der Matrize mit zuvor gewogenem Preßgut sowie die Kompression per Hebeldruck unter Einsatz von Muskelenergie. Es resultierten entsprechend wenig feste, uneinheitlich stark komprimierte Tabletten. Hinsichtlich der Tablettenentnahme bedienten sich die Geräte dieser Gruppe noch der primitiven Form (Zerlegen der Preßwerkzeuge). Im Vergleich zur älteren Schraubenpresse, die höhere Preßkräfte ermöglichte, so daß entsprechend stabilere Preßlinge resultierten, kann daher die Hebeltablettieranlage für Handbetrieb nicht als entwicklungsmäßiger Fortschritt angesehen werden.

4.2.2 Maschinen, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper starr verbunden ist

4.2.2.1 Strangpressen

Dieser Pressentyp repräsentiert eine Gruppe von Komprimieranlagen, die nur außerhalb des pharmazeutischen Bereichs, z. B. bei der Herstellung von Ziegeln und Briketts (28), eingesetzt worden sind. Gründe hierfür können einerseits in der relativ groben Dosiergenauigkeit derartiger Anlagen, andererseits im vergleichsweise schwerfälligen Bau der Maschinen gesehen werden (vgl. Abb.: 7)(29). Auch das diesen Maschinen zugrundegelegte Funktionsprinzip entsprach nicht dem durch Brockedon eingeleiteten Modus der Kompression: das Preßgut wurde gegen noch im Komprimierkanal befindliche Preßlinge als Widerlager verdichtet, wobei die sich aufbauende Säule aus Komprimaten mit jedem

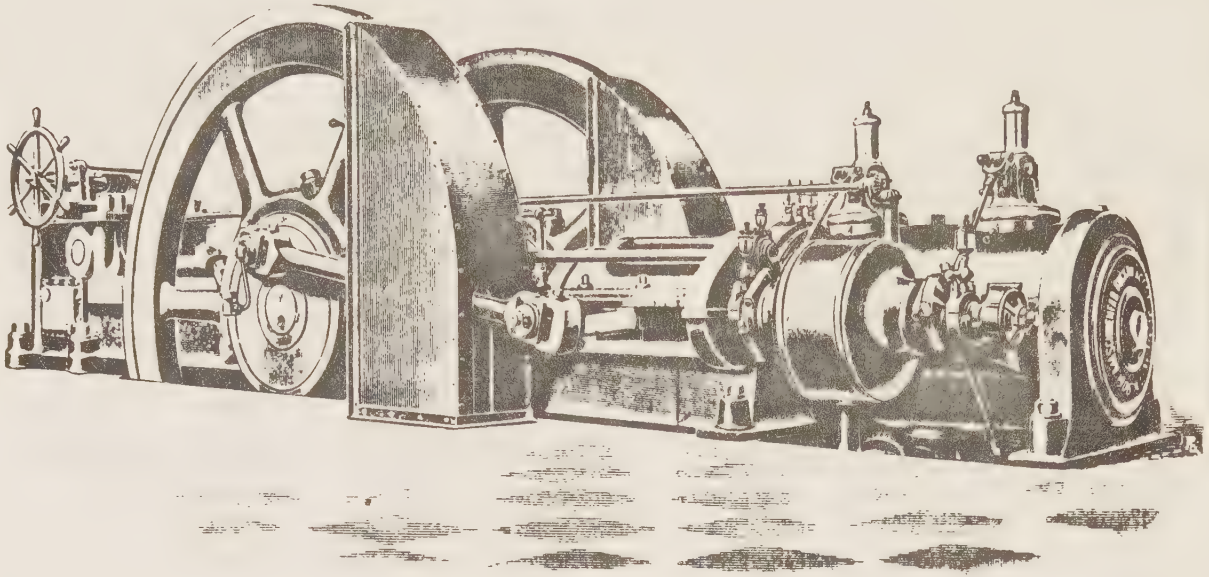


Abb. 7: Proells Buckauer Brikettpresse, 1906 (nach Franke, 1909)

Hub um die Mächtigkeit eines Komrimates vorrückte, um schließlich am sogenannten Mundstück auszutreten (30). Tablettierpressen um die Mitte des 19. Jahrhunderts hatten die Strangpressen allerdings einige technische Einrichtungen vorraus:

- der Kompressionsdruck war über eine Verengung des Formkanals regulierbar;

- die Maschine ermöglichte eine kontinuierliche Produktion, ohne daß andere Teile des Pressenkörpers bewegt werden mußten als der Stempel;

- die Dosierung erfolgte ausschließlich automatisch; es wurde angestrebt, ein konstantes Preßgutvolumen zu komprimieren (31).

Archetypisch für Komprimieranlagen nach diesem System war die Maschine von EXTER aus dem Jahre 1857. Regulierung der Preßkraft, kontinuierlicher Betrieb, Transformierung einer Rotations in eine Translationsbewegung und automatische Dosierung waren technische Standards, die bald auch bei pharmazeutischen Tablettieranlagen Anwendung finden sollten (32).

4.2.2.2 Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheiben

Für die Maschinen dieser Abteilung war die Anlage von F. DURAND und E. L. MARAIS, Paris, 1877, die erste, bei der zur Erzeugung des Preßdruckes eine Kurvenscheibe eingesetzt wurde. Die Maschine arbeitete nach Art einer Strangpresse und diente zur Herstellung von Ziegeln, Briketts, Torfstücken etc. Der Preßdruck war regulierbar, eventuell auftretender Überdruck konnte aufgefangen werden (vgl. Abb.: 8)(33).

Die Kurvenscheibe als Preßkraft erzeugendes Prinzip fand später

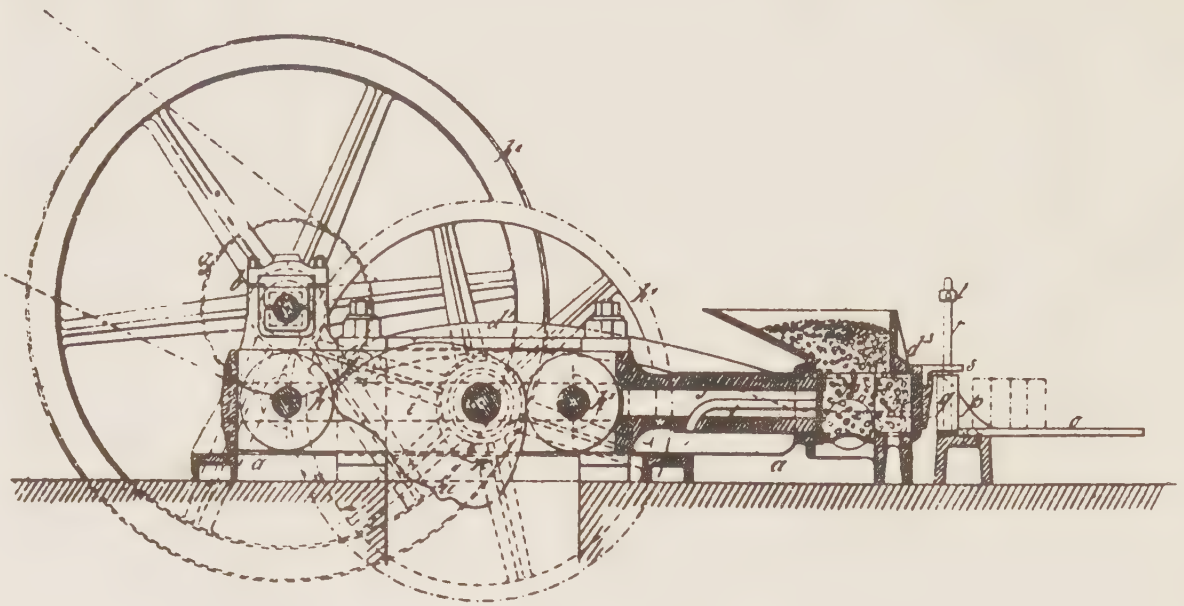


Abb. 8: Durants und Marais' Kurbelpresse zur Fabrikation von Ziegeln und Briketts, 1877
(Deutsches Reichspatent, Nr.: 1388)

innerhalb dieser Maschinengattung auch Eingang in die Pharmazie. P.M. JUSTICE erhielt 1894 ein Patent auf seine Erfindung, die Stempelbewegung seiner Tablettiermaschine so zu koordinieren, daß mit jeder vor- und rückläufigen Bewegung eine Kompression durchgeführt werden konnte (34). Die Bewegung der Stempel und der zur Kompression aufzuwendende Preßdruck wurde durch eine verstellbare Kurvenscheibe gesteuert (35). Die Beschickung der Preßkammer erfolgte über einen mit Rührwerk ausgestatteten Fülltrichter automatisch, wobei die Kurvenscheibe auch die richtige Dosis über das Stempelspiel volumetrisch steuerte. Die Preßlinge wurden von den Stempeln aus dem Formkanal herausgeführt und außerhalb desselben mittels Tablettenabstreifern mechanisch von der Stempeloberfläche entfernt (36).

Die Verwendung der Kurvenscheibe in pharmazeutisch eingesetzten Tablettieranlagen kann als eines der vielen Beispiele dafür angesehen werden, daß der Einsatz bestimmter Manipulationen weniger auf kreative pharmazeutische Leistung zurückzuführen, sondern vielmehr als entlehnt aus primär artfremden Bereichen anzusehen war.

4.2.2.3 Preßkrafterzeugung mittels Hebel

4.2.2.3.1 Dosierung nach Gewicht

Unter der Bezeichnung "Pazo Compressor" wurde 1897 die älteste Maschine dieser Gattung beschrieben. Es handelte sich um ein Komprimiergerät für den Einsatz in der Rezeptur, das folgende Charakteristik aufwies:
Füllung der Preßkammer mit zuvor abgewogenem Pulver, Kompression mittels Hebelkraftübertragung auf den Oberstempel gegen ruhenden Unterstempel, indirekte Preßkraftregulierung über Füllvolumeneinstellung, automatischer Tablettenauswurf. Die zu dieser Zeit schon bekannte automatische Dosierung war in diesem

Gerät nicht verwirklicht (37).

Auf der Suche nach einer einfachen und billigen Maschine für die Tablettenherstellung in der Rezeptur entwickelte der Mechaniker und Unternehmer H. KEYL, Dresden, 1898 ein Handtablettiergerät, das den Grundtypus dieser Gerätegattung ideal verkörperte, wenngleich es im Vergleich zum Pazo-Compressor sicherlich keinen entwicklungsmäßigen Fortschritt darstellte.

KEYLs Gerät bestand aus einem als Widerlager und Verschlußstück der Preßkammer dienenden Frästeil, dem Grundkörper des Gerätes mit Preßkammer, in der der zahnstangenbewegte Unterstempel lief, und einem mit dem Gerät nicht verbundenen Trichter (Füllhilfe). Das als Oberstempel dienende Widerlager wurde linksdrehend entfernt, der Unterstempel durch Drehen eines Hebels in seine tiefste Stellung gebracht, mittels des Trichters das zuvor gewogene Preßgut in die Preßkammer gegeben, das Verschlußstück wieder aufgesetzt und festgezogen. Durch Drehen des Hebels in die gegensinnige Richtung drückt der Unterstempel infolge seiner aufwärts gerichteten Bewegung das Pulver gegen das Widerlager und verdichtet es in Abhängigkeit von der Muskelkraft des Tabletteurs mehr oder weniger. Zur Entnahme der Tablette mußte das Verschlußstück wieder entfernt und der Unterstempel soweit hinaufgetrieben werden, bis die Tablette manuell abgenommen werden konnte (38).

Hauptnachteil dieses Gerätes, das wenige Jahre später ein Nachfolgemodell mit zwei unterschiedlich dimensionierten Preßkammern erhielt (39), war die in Form von Muskelenergie zur Verfügung stehende zu geringe Preßkraft, um Preßlinge von ausreichender Festigkeit zu produzieren, so daß die getrocknete Masse, wie es von der Pastillenherstellung bekannt war, mit wenig Wasser angefeuchtet werden mußte (40). Damit war das Ziel der Direkttablettierung ohne Vorbehandlung des Preßgutes mit diesem Gerät nicht für jede Tablettiermasse erreichbar.

4.2.2.3.2 Volumetrische Dosierung

Der älteste beschriebene Vertreter dieses Pressentyps ist die Maschine von J. REIF und A. SCHMIDT, Urmitz bei Koblenz, zur Herstellung von Schwemmsteinen (1879), also eine Entwicklung aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich. Den Boden der mit dem Maschinenkörper fest verbundenen Komprimierkammer bildete ein hölzernes Widerlager, welches mit dem fertigen Komprimat, erzeugt durch Hebeldruck auf einen Oberstempel, aus der Preßkammer entfernt wurde. Die Dosierung bzw. die Beschickung der Preßkammer mit Preßgut erfolgte zwar nur manuell, prinzipiell wurde jedoch hier der durch BROCKEDON vorgezeigte Weg der volumetrischen Dosierung konsequent fortgesetzt: der Arbeiter füllte die Preßkammer mit einer Schaufel, welche laut Patentschrift "genau die Hälfte des Materials zu einem Stein" enthielt, das heißt, pro Stein waren zwei Schaufeln voll Rohmaterial in die Preßkammer zu geben (41).

Bei handbetriebenen Rezepturtablettiergeräten mit entsprechend begrenzter Leistungsfähigkeit von einer bis einigen wenigen Tabletten pro Arbeitsgang setzte sich die maschinelle volumetrische automatische Dosierung kaum durch, während sie für Maschinen mit kontinuierlichem Betrieb eine unumgängliche Notwendigkeit darstellte (42). Die erste pharmazeutisch eingesetzte Maschine dieser Gattung war 1882 die "Maschine zur Herstellung comprimirter Pulver für Apotheker" von CARL ALBRECHT, Frankental (vgl. Abb.: 9)(43).

In seinem Aufbau erinnert dieses Gerät an eine Strangpresse: Die Komprimierung erfolgte in einem liegend angeordneten Matrizenblock mit horizontalem Formkanal. Abweichend vom Funktionsprinzip der Strangpressen erfolgte die Verdichtung des Preßgutes nicht gegen eine im Formkanal schubweise vorrückende, als Widerlager dienende Komprimatsäule, sondern mittels zweier, gegeneinander wirkender Stempel. Zum ersten Mal innerhalb der

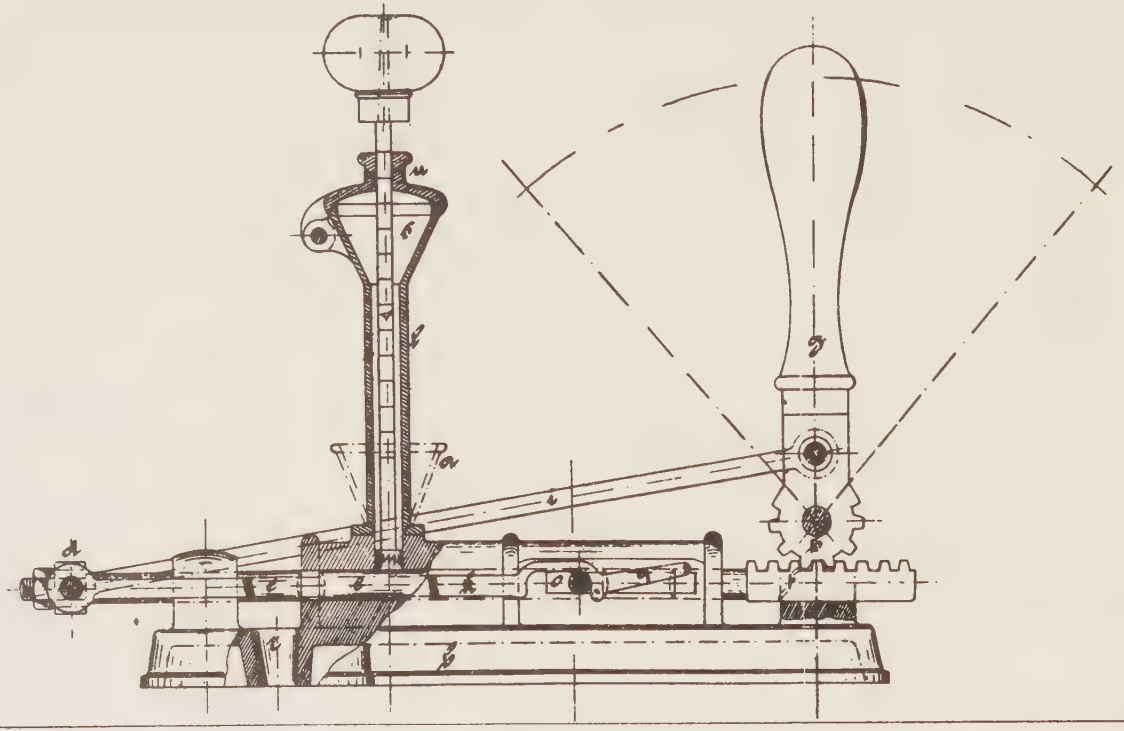


Abb. 9: Albrechts Hand-Hebeltablettiergerät, 1882 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 19 204)

Gruppe von Maschinen ohne Matrizentisch war hier das Prinzip verwirklicht, die Kompression nicht einseitig gegen ein ruhendes Widerlager, sondern beidseitig durch zwei aufeinander zugeführte Stempel auszuführen. Derartig komprimierte Preßlinge wiesen im Gegensatz zu einseitig verpressten eine weitgehend homogene Dichte auf, verfügten entsprechend über eine hohere Bruch- und Abriebfestigkeit. Ein weiterer Vorzug war die für diese Maschinen typische Vorrichtung der automatischen, volumetrischen Füllgutdosierung (44). In der Fachpresse wurde dieses Gerät allerdings nie besprochen (45).

Ein baugleiches Gerät wurde 1898 unter der Bezeichnung "Columbia Tablet Compressor" in England vorgestellt. Dieses Gerät wies eine verbesserte automatische Dosierung auf; über einen Hohlzylinder, der vom Fülltrichter gespeist wurde, konnte für jeden Preßvorgang ein konstantes Preßgutvolumen in die Formkammer gegeben werden. Allerdings war durch das gewählte Maß des Hohlzylinders das Preßgut unvariierbar festgelegt. Die jeweils aufgewendete Preßkraft konnte über ein Manometer kontrolliert werden (46).

Für die hier beschriebenen Hebelmaschinen läßt sich hinsichtlich des Füllvorganges eine zunächst unsinnig scheinende Entwicklung beobachten:

Obwohl im allgemeinen fortschrittliche Techniken maßstabsetzend sind und von Anderen, zumindest Mitgliedern derselben Branche, aus allerlei Gründen übernommen werden, soweit sie nicht geschützt sind, wurden in Deutschland etwa 20 Jahre nach Vorstellung der ersten automatischen Preßgutdosierung (ALBRECHT) noch immer Geräte als Neuentwicklung in der Fachpresse besprochen, die vor der Kompression die separate Abwage des Preßgutes zur Vorbedingung machten (KEYL). Wie später noch gezeigt werden soll, sind die Gründe hierfür weniger in einer möglichen denkbaren Ignoranz technischen Neuerungen gegenüber, als eher in

den politischen Reaktionen der Apothekerschaft industriell gefertigten Tabletten gegenüber sowie in entsprechenden Maßnahmen des Gesetzgebers zu sehen.

4.2.2.4 Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel

Vor älteren Schraubenpressen zeichnete sich die Konstruktion der Firma G.I. MÜRRLE, Pforzheim, 1896, dadurch aus, daß die Pressenspindel unter dem Unterstempel angeordnet war, so daß die oben liegende Füllseite ohne Behinderung oder Enge bedient werden konnte (vgl. Abb.: 10)(47). Die Maschine verfügte über Ober- und Unterstempeleinsätze. Die Preßkammer wurde mit der zuvor gewogenen Füllmenge manuell beschickt; die Preßkraft war abhängig vom Gefühl und der Muskelkraft des Tabletteurs, d.h. nicht einstellbar oder kontrollierbar.

Die Arbeitsweise war folgende: nach Einfüllen des Preßgutes in den durch einen Unterstempeleinsatz nach unten abgegrenzten Matrizenraum wurde ein Oberstempel eingebracht und ein Bügel über ihm positioniert. Durch Rechtsdrehung trieb die Spindel den Unterstempel gegen den Oberstempel, der in dem Bügel sein Widerlager fand. Nach vollendeter Kompression wurde das System durch Linksdrehung entspannt, der Bügel zurückgelegt, der Oberstempel entfernt, der Unterstempel mit dem Komprimat soweit vorgetrieben, daß die Tablette von Hand entnommen werden konnte. Diese Beschreibung verdeutlicht unmittelbar die Eignung des Gerätes: Anfertigung kleinster Mengen von Tabletten im Rezepturmaßstab (48).

KILIAN stellte der Fachwelt ein Jahr später zwei Maschinen vor, bei denen die klassische Anordnung "Schraubenspindel oberhalb der Preßkammer, Kraftfluß abwärts" realisiert war. Beide Modelle arbeiteten im Prinzip nach der für vorstehendes Gerät beschriebenen Funktionsweise. Komprimiert wurde gegen ein Wider-

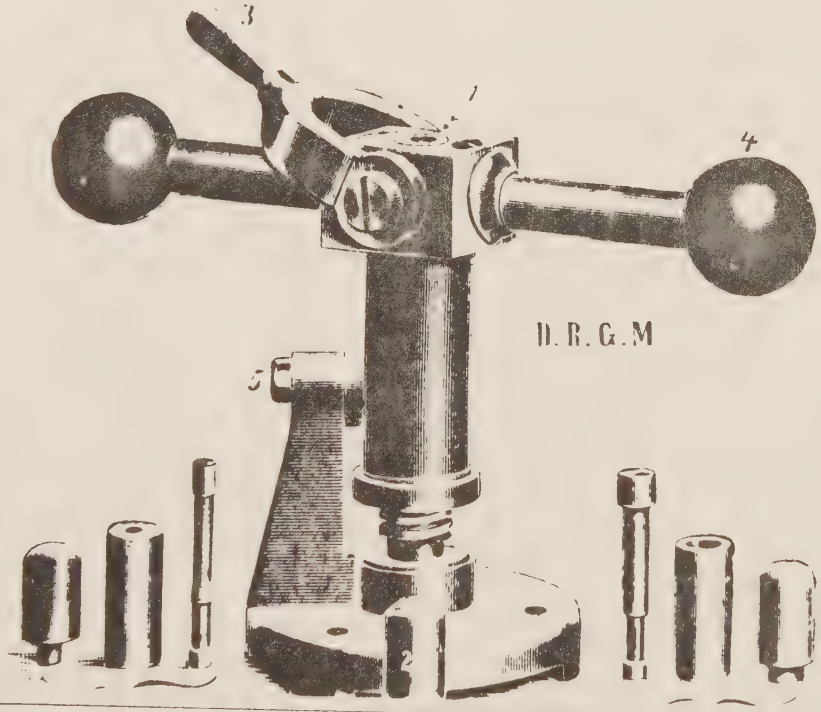


Abb. 10: Schraubenspindelpresse der Firma Mürrle, 1896 (nach Utz, 1901)

lager, gegen das der durch die Schraubenspindel abwärts bewegte Oberstempel Preßgut und Unterstempel (Metallplättchen) drückte. "Kilians Tablettenmaschine" stellte pro Arbeitstakt eine Preßkammer zur Verfügung (49), bei "Kilians Universal Maschine" wurden Matrizen mit Mehrfachbohrung sowie entsprechend ausgearbeitete Mehrfachoberstempel eingesetzt (50).

4.2.3 Maschinen, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper linear-beweglich verbunden ist

4.2.3.1 Preßkrafterzeugung mittels Kurbelwelle

Wahlweise für Kraftbetrieb oder manuelle Bedienung war die Maschine ausgelegt, die sich ADALBERT EDLER VON HOFMANN, Augsburg, 1881 zum Komprimieren mehliger, pulveriger oder kornartiger Materialien patentieren ließ. Im Gegensatz zu den im vorstehenden Kapitel beschriebenen, mit horizontal gelagerten, beweglichen Preßstempeln und feststehendem Widerlager ausgestatteten Geräten war hier die durch eine Kurvenscheibe gesteuerte Preßkammer beweglich angeordnet (vgl. Abb.: 11). Dies diente dem Ziel, unter kontinuierlichen Bedingungen das Preßgut in bestimmte gleiche Portionen teilen zu können, dergestalt, daß der mit einer Füllöffnung versehene, horizontal geführte Formkanal zur Materialaufnahme unter einen feststehenden Fülltrichter gebracht wurde, wobei der Stempelschaft und die Wandung des Matrizenblockes den Füllraum seitlich und nach unten begrenzten. Nach der Füllung wurde der Matrizenblock in Richtung des feststehenden Stempels bewegt, der Fülltrichter dadurch automatisch nach unten abgeschlossen, über eine Kurbelwelle der bewegliche Stempel soweit zurückgezogen, daß das abgemessene Preßgut in den Formkanal fallen konnte, um dann gegen den als Widerlager dienenden, feststehenden Stempel zur Verdichtung vorgetrieben zu werden. Gegen Ende des Komprimiervorganges wurde das Gehäuse wieder zurück in Füllposition be-

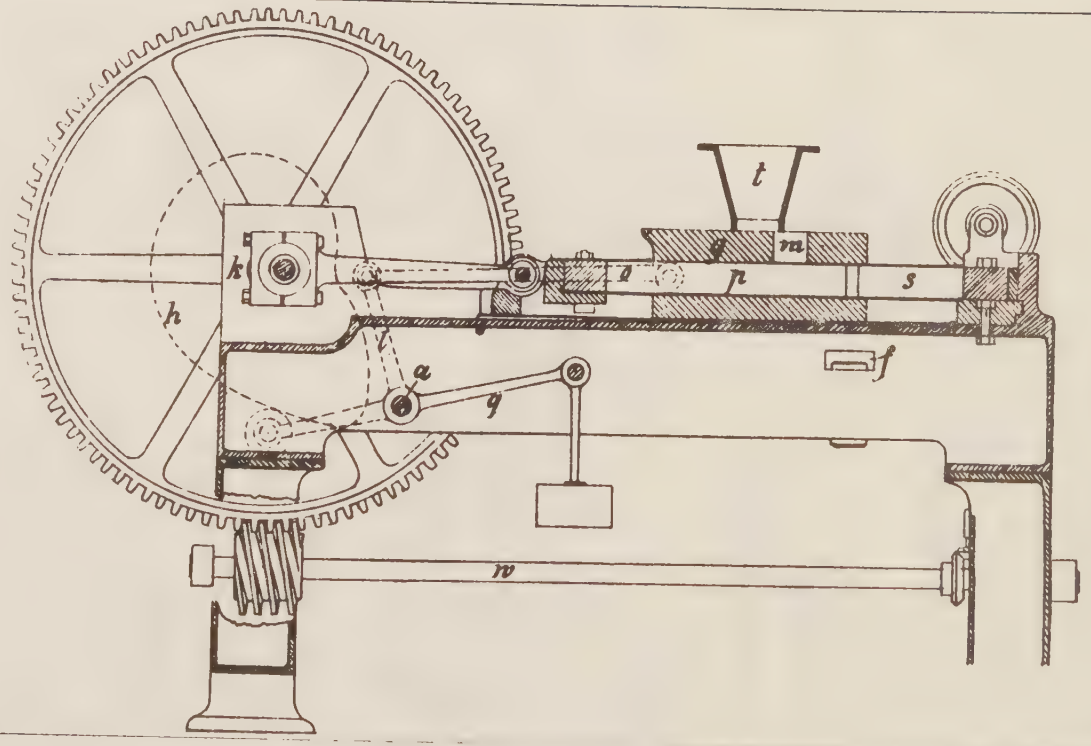


Abb. 11: v. Hofmanns Komprimiermaschine, 1881 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 15 535)

wegt, der bewegliche Stempel folgte langsam nach und das Komprimat sollte jetzt durch eine freigelegte Öffnung abwärts auf ein Transportband fallen (51).

Diese Maschine erlaubte die Herstellung von Komprimaten sowohl im rein technischen als auch im pharmazeutischen Bereich. Vorzüge waren die automatische, volumetrische Dosierung, die durch Verkleinerung des Füllraumes verändert werden konnte, der kontinuierliche Arbeitsablauf sowie die Möglichkeit des Kraftbetriebs. Nachteilig konnte sich auswirken, daß eine Hilfskonstruktion zum Abstoßen eventuell an der Stempeloberfläche klebender Komprimate nicht vorgesehen war, so daß Betriebsstörungen nicht ausgeschlossen werden konnten (52).

4.2.3.2 Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel

Ein System mit linear bewegtem Matrizenblock, das sich in der Praxis bewährt hatte, bot um 1889 HENNIG & MARTIN an. Dieses Gerät, im übrigen vergleichbar mit der von ROSENTHAL 1874 vorgestellten Schraubenpresse, verfügte über einen, pro Kompressionsakt automatisch bewegten Komprimierblock. Die Dosierung erfolgte außerhalb des Gerätes durch Wägung des Preßgutes, der Betrieb des Gerätes selbst manuell (53).

Nur wenige Jahre später waren derartige Geräte soweit entwikkelt, daß zumindest die Dosierung volumetrisch vorgenommen werden konnte, wenn sie auch immer noch im Gegensatz zu der Maschine von v. HOFMANN manuell erfolgte. Das entsprechende Patent sicherte sich KILIAN mit seiner "Pastillenpresse" 1891 (54).

Dieses Patent betraf ein Komprimiergerät, bei welchem die zur Aufnahme des Preßgutes dienende, auf einem feststehenden unteren Stempel senkrecht verschiebbar angeordnete Matrize durch

eine Kupplungsvorrichtung derart mit der Druckspindel verbunden werden konnte, daß sie am Stempel entlang zur Bildung der Füllkammer für das Preßgut nach oben oder unten verschoben werden konnte. Diese Einrichtung ermöglichte die schnelle und bequeme Einstellung eines beliebig großen Füllraumes je nach gefordertem Gewicht des Komprimates (vgl. Abb.: 12). Das einmal gewogene Pulver wurde in die Preßkammer gegeben, die Matrize soweit herunter bewegt, daß die Schüttgutsäule die plane Oberfläche der Matrize gerade erreichte und die entsprechende Stellung der Schraubenspindel mittels eines Zeigers und einer Skala abgelesen und für die Folgepressungen eingehalten werden konnte (55, 56).

Charakteristisch für die Geräte mit linear bewegtem Pressengehäuse war die Realisierung eines konstanten, je nach gewünschtem Gewicht des Komprimates an der Maschine einstellbaren Volumens der zu komprimierenden Schüttgutsäule.

Während in der ersten Entwicklungsstufe (v. HOFMANN) das Schüttgutvolumen durch einmalige Festlegung eines Hohlraumes als unveränderlich angenommen werden mußte, das heißt, Feinabstimmung unter dem Produktionsgang unmöglich war, konnte bei den Geräten der Folgegeneration das Volumen der Schüttgutsäule durch variabele, relative Stellung der Matrize zum Unterstempel bestimmt und veränderten Bedingungen angepaßt werden. Die für den Rezepturbedarf entwickelten Geräte dieser Gruppe übernahmen damit zum Ausgang des 19. Jahrhunderts ein Dosiersystem, wie es bei den Maschinen für die industrielle Großfertigung seit längerer Zeit schon eingeführt war.

4.2.4 Maschinen, deren Preßkammer mit dem Maschinengrundkörper rotierend-beweglich verbunden ist

Die letzte Abteilung der ersten Maschinengruppe repräsentiert

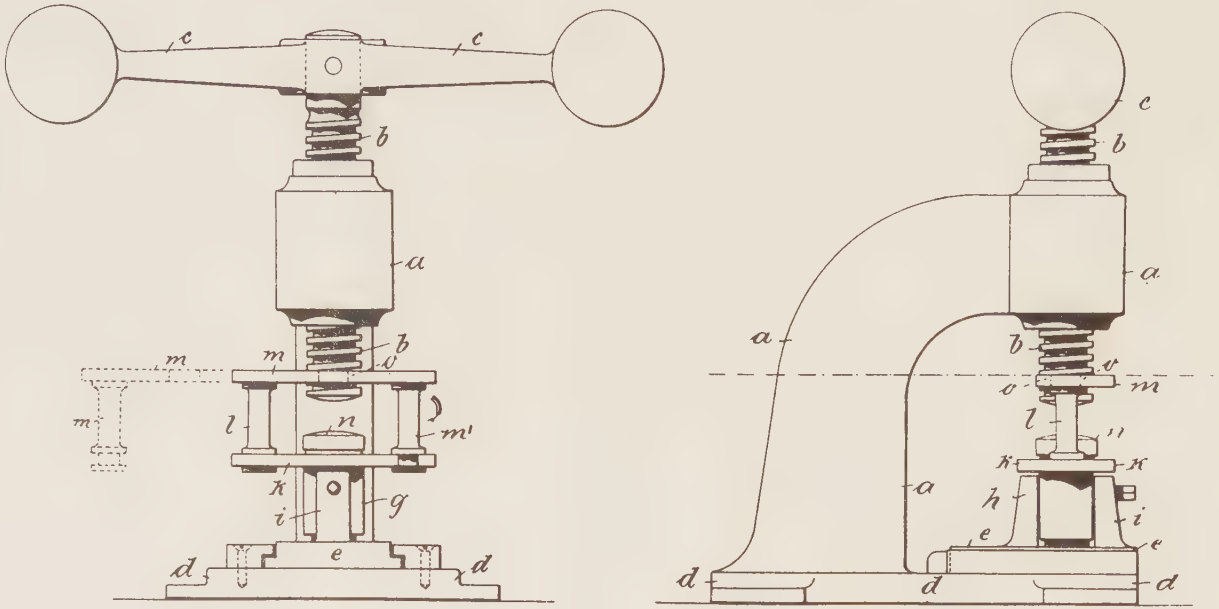


Abb. 12: Schraubenspindelpresse der Firma Kilian, 1891 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 63 185)

Vorrichtungen, bei denen die Pressenkammern mit dem Maschinengrundkörper rotierend verbunden waren, ohne daß ein Matrizentisch oder eine irgendwie geartete Arbeitsfläche erkennbar war. Die zugehörigen Komprimieranlagen stammten aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich und sollen daher nur der Vollständigkeit halber angesprochen werden.

4.2.4.1 Preßkrafterzeugung mittels Kurbelwelle

Das älteste Komprimiergerät dieser Art ist die "Revolvierende Lohkuchenmaschine" von H. SCHNEIDER, Oberstein, aus dem Jahre 1879. Der über eine Kurbelwelle bewegte Stempel drückte das einem horizontal angeordneten Hohlzylinder zugeführte Material in eine Preßkammer, die sich in der Peripherie einer vor der Zylinderöffnung vertikal angeordneten Scheibe befand und komprimierte es gegen ein Widerlager. Pro Kompression wurde das Rad um eine Preßkammer weitergedreht. An geeigneter Stelle wurde durch einen Stößel der Lohkuchen aus dem Formrad gestoßen (57).

Nach dem gleichen Prinzip arbeitete die Maschine von C. J. MÜLLER, Ehrenfeld, zur Kompression von "Rußsfarben(schwärze), Farbwaren, Chemikalien, Kräutern, Lohkuchen, Schwemm- und Ziegelsteinen, Torf, Holz- und Steinkohlenbrikets, überhaupt aller Stoffe, welche sich in einen kleineren Raum bringen lassen"(58).

4.2.5 Ergebnis

Die Gruppe pharmazeutisch eingesetzter Maschinen ohne Matrizentisch läßt sich durch folgende Entwicklungsreihe kennzeichnen:

Die Basis bestimmte BROCKEDON, als er 1843 Kompressionsprinzi-

pien aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich auf die Pharmazie übertrug. Der Umgang mit dem Grundwerkzeug, Matrize mit Ober- und Unterstempel, wurde im Zeitraum von 1843 bis 1898 immer mehr perfektioniert.

1874 führte ROSENTHAL die Anwendung der Schraubenspindel als Preßkraft erzeugendes Moment in die Tablettierung ein. Damit waren höhere Preßkräfte möglich, die Komprimate erhielten eine höhere Festigkeit.

1876 unterschied DUNTON innerhalb eines Gerätes die Füll- und Komprimierstelle vom Ausstoßbereich.

1879 führt SMEDLEY den Hebel zur Preßkrafterzeugung für diese Maschinengattung ein.

1881 sieht v. HOFMANN für sein Gerät die Applikation von Kraftbetrieb vor. Zum ersten Mal wird die Kurbelwelle zur Preßkrafterzeugung eingesetzt. Der Ausstoß der Presslinge erfolgt außerhalb der Preßkammer durch den Stempel, ohne daß die Grundwerkzeuge auseinandergenommen werden müssen. Der Einsatz eines Fülltrichters macht den kontinuierlichen Betrieb möglich (eine Vorrichtung, die außerhalb der Pharmazie in der Industrie im Interesse hoher Leistungsfähigkeit mit der Entwicklung von Komprimieranlagen von Anfang an verbunden war).

1882 läßt ALBRECHT die Kompression zwischen zwei gegenläufigen Stempeln durchführen und verläßt damit als erster innerhalb dieser Maschinengattung die Tradition, gegen ein feststehendes Widerlager zu komprimieren. Die Komprimate erhalten dadurch eine homogene Dichte. Bruch- und Abriebfestigkeit werden verbessert. ALBRECHTs Maschine dosiert automatisch, volumetrisch, nicht veränderbare konstante Portionen (ein Prozess, der beispielsweise auf der EXTERschen Presse seit 1857 üblich war).

1889 Leistungssteigerung durch Einsatz mehrfach aufgebohrter Matrizenblöcke und Verwendung entsprechender Stempelsätze (HENNIG & MARTIN), damit Übernahme eines Prinzips, das in der Tonwarenindustrie ca. 10 Jahre zuvor schon Schule gemacht hatte.

1891 vervollkommnet KILIAN die automatische, volumetrische Dosierung: er ermöglicht die, je nach gewünschtem Tablettengewicht, variabele Einstellung der Fülltiefe; die Beschickung der Preßkammer erfolgt jedoch manuell.

1894 steuert JUSTICE die Funktionen Füllen, Komprimieren und Ausstoßen über eine Kurvenscheibe (Übernahme eines seit 1877 außerhalb der Pharmazie erprobten Prinzips; die Preßkraftregulierung war beispielsweise seit 1857 auch in den EXTERschen Strangpressen schon erprobt worden).

1898 Preßkraftkontrolle durch Manometer.

Theoretisch war es daher um 1900 möglich, Tabletten im Rezepturmaßstab von
- konstantem Gewicht und
- gleicher Festigkeit
herzustellen. Sogar eine gewisse
- wirtschaftliche Produktionsweise
war durch den Einsatz mehrfach aufgebohrter Matrizenblöcke möglich, wenn nicht die Herstellung von Tabletten auf jeweiliges ärztliches Rezept grundsätzlich zu unwirtschaftlicher Produktionsweise geführt hätte.

Die Forderung der wirtschaftlichen Produktionsweise war mit Kleingeräten im Rezepturmaßstab nicht zu erfüllen.

4.3 Maschinen mit Pressentisch

Die in den vorstehenden Abschnitten beschriebenen Maschinen setzten, wie gezeigt werden konnte, den Benutzer nicht in die Lage, Tabletten in Massenproduktion zu fertigen; die einzelnen Handgriffe, die zum Füllen der Preßkammer, zum Komprimieren des Preßgutes und zur Entnahme der Komprimate, die unter Umständen ein völliges Zerlegen der Preßwerkzeuge zur Vorbedingung machte, waren zwar einfach, aber zeitraubend. Um die Leistungsfähigkeit der Tablettiervorrichtungen zu steigern, kam es darauf an, die einzelnen Funktionen soweit wie möglich zu mechanisieren und dabei derart zu automatisieren, daß ein fortwährender, kontinuierlicher Gang der Maschine erreicht wurde. Dabei bildeten sich zwei Erscheinungsformen heraus, die bis in unsere Zeit das Erscheinungsbild von Tablettieranlagen geprägt haben: die Maschine mit bewegtem, in der Regel um eine vertikale Achse rotierenden sowie diejenige mit feststehendem Matrizen- oder Arbeitstisch. Die zweite Gruppe hat ihre Blütezeit, zumindest was ihren Einsatz in der Pharmazie betrifft, längst überschritten und soll daher als erste besprochen werden.

4.3.1 Maschinen mit unbewegter, ebener Arbeitsfläche

4.3.1.1 Preßkrafterzeugung mittels Druckexzenter

4.3.1.1.1 Dosierung nach Gewicht

Der Maschinenkonstrukteur THOMAS J. YOUNG, Philadelphia, stellte 1874 der Öffentlichkeit eine Maschine zur Herstellung von Tabletten vor, die eine für die bis dahin bekannten Tablettiergeräte revolutionäre Neuerung aufwies: YOUNG hatte die Drehbewegung einer horizontalen Antriebswelle mit Hilfe eines Exzenters (59) in eine auf- und absteigende, vertikale Bewegung umgesetzt und damit im Prinzip den Stammbaum der sogenannten

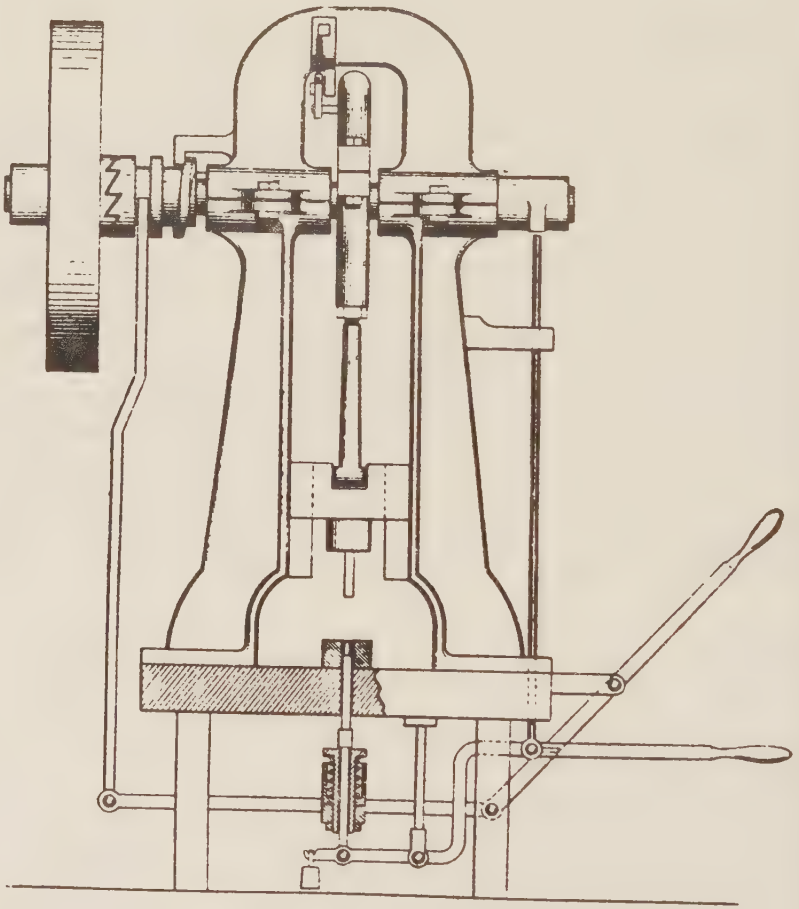


Abb. 13: Youngs Exzentertablettiermaschine, 1874 (United States Patent, Nr.: 156 398)

Exzentertablettiermaschinen begründet (vgl. Abb.: 13).

Der Maschinengrundkörper bestand aus der mit einem Rahmen verbundenen Arbeitsplatte. Im oberen Teil des Rahmens war der Antriebsbereich mit dem Preßkraft erzeugenden Prinzip angebracht. Die zur Komprimierung essentiellen, seit BROCKEDON auch zur Tablettierung eingesetzten Werkzeuge, Matrize, Unter- und Oberstempel, bildeten eine vertikale Achse.

Die vom Druckexzenter zur Komprimierung aufgebrachte Preßkraft war manuell verstellbar. Die Exzenterbewegung erfolgte getaktet, immer dann durch eine Sperrvorrichtung unterbrochen, wenn der Oberstempel sich in seiner höchsten Stellung befand. Diese Unterbrechung diente dem Ziel, die Tablette aus der Preßkammer entfernen und diese mit neuem Preßgut beschicken zu können. Beides erfolgte bei diesem Modell manuell. Der federnd gelagerte Unterstempel konnte Überdruck auffangen.

Der Arbeitsablauf war folgender: das zuvor gewogene Preßgut wurde mittels eines Löffels oder dergleichen in die Preßkammer gegeben; über einen Hebel kuppelte der Arbeiter Antriebswelle und Schwungrad zusammen; der mittels des Exzenters vertikal bewegte Oberstempel drang daraufhin in die Preßkammer ein, komprimierte das Preßgut gegen den unbewegten Unterstempel und wurde wieder aus der Preßkammer nach oben herausgeführt. Eine Entkupplungsvorrichtung trennte anschließend Schwungrad und Antriebswelle voneinander, eine Federsperre am Druckexzenter verhinderte dessen weitere Drehbewegung im Leerlauf. Mit Beendigung dieses Vorgangs wurden Komprimat und Unterstempel, gesteuert durch eine Nocke an der Antriebswelle, in Verbindung mit einem geeigneten Hebelsystem automatisch nach oben aus der Preßkammer gehoben, so daß das Erzeugnis manuell entfernt werden konnte. Mittels eines Gegengewichtes bzw. hebelunterstützt wurde der Unterstempel dann wieder in seine tiefste Position gebracht. Damit war die Preßkammer für den nächsten Arbeitstakt

bereit (60).

In dieser ersten Entwicklungsstufe von Tablettieranlagen mit feststehendem Pressentisch beschrankte sich die Automatisierung auf den Effekt, Antriebsenergie zur Steuerung der Kompression und des Tablettenausstoßes dienstbar zu machen. Dosieren des Preßgutes und Füllen der Preßkammer sowie Entfernen des Komprimates aus dem Komprimierbereich erfolgten noch manuell.

YOUNG verbesserte seine Erfindung 1876 (61). Im Frühjahr des folgenden Jahres erhob er Patentanspruch auf folgende Neuerungen: voll mechanisierter Tablettenauswurf in die Arbeitstischebene infolge automatischer Steuerung der Unterstempelbewegungen (62).

4.3.1.1.2 Automatische volumetrische Dosierung

4.3.1.1.2.1 Handbetrieb

Maschinen dieses Typs mit vollautomatisiertem Funktionsablauf kamen gegen Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts in den Vereinigten Staaten auf den Markt. Wegbereiter waren die Erfinder OBERLIN SMITH, Bridgeton, und HARRY K. MULFORD, Philadelphia. Sie erweiterten die Mechanisierung der Tablettierfunktionen Komprimieren und Ausstoßen um die des selbsttätigen Füllens.

Ihre Erfindung betraf eine Maschine zum Verdichten sowohl schüttfähiger als auch plastischer Materialien zwischen zwei gegenüberliegenden Stempeln. Wenn der den Boden der Preßkammer bildende Unterstempel seine tiefste Stellung erreicht hatte, stellte sich bei hochgeführtem Oberstempel eine Füllvorrichtung über die hohle Preßkammer, so daß das Preßgut aus dem Vorratsbehälter in den Komprimierraum fließen konnte. Die Füllvorrich-

tung strich bei der Bewegung in ihre Ausgangslage das Preßgut in der Matrize plan mit dem Matrizentisch ab. War der Weg für den Oberstempel freigegeben, senkte sich dieser in die Matrizenbohrung herab und vollzog die Verdichtung. Nach Erreichen seines unteren Totpunktes bewegte er sich, gleichzeitig mit ihm der Unterstempel, derart wieder herauf, daß der Preßling zwischen den Stempelflächen mitgeführt wurde. Nach Erreichen der Matrizentischoberfläche wich der Oberstempel rasch zurück, wohingegen der Unterstempel stehen blieb. Die Füllvorrichtung wurde wieder automatisch über die Preßkammer gebracht, wobei sie den fertigen Preßling vom Unterstempel weg vor sich herschob. Sobald die Tablette vom Unterstempel entfernt war, senkte dieser sich wieder ab und der Vorgang begann von neuem.

Preßkraft und Füllvolumen waren regulierbar. Komprimiert wurde bei maximaler Tiefstellung des Unterstempels, was mit dem Nachteil verbunden war, daß der Preßling einen relativ langen Ausstoßweg hatte. Diese Maschine wurde 1889 in Deutschland patentiert. Wie erfolgreich diese Entwicklung von SMITH und MULFORD war, zeigte der bald darauf einsetzende, umfangreiche Nachbau analoger Maschinen (vgl. Abb.: 14) (63).

So wurde 1891 eine Tablettiermaschine vorgestellt, die im wesentlichen die vorstehend beschriebene zum Vorbild hatte. Um das Fließvermögen des Preßgutes aus dem Fülltrichter in die Preßkammer zu unterstützen, war für den Fülltrichter des Gerätes ein Rührwerk vorgesehen (64). JOHN HOLROYD & CO. LTD., Manchester, boten 1895 eine von JOSEPH A. McFERRAN, Philadelphia, konstruierte Maschine gleichen Typs an. Die Leistungsfähigkeit derartiger Maschinen wurde mit 2400 Preßlingen pro Stunde bei einfachem Preßwerkzeug angegeben (65). Es darf angenommen werden, daß die Konstruktion von SMITH und MULFORD 1895 unter der Bezeichnung "Crown Tablet Machine" auf dem Markt war (66).

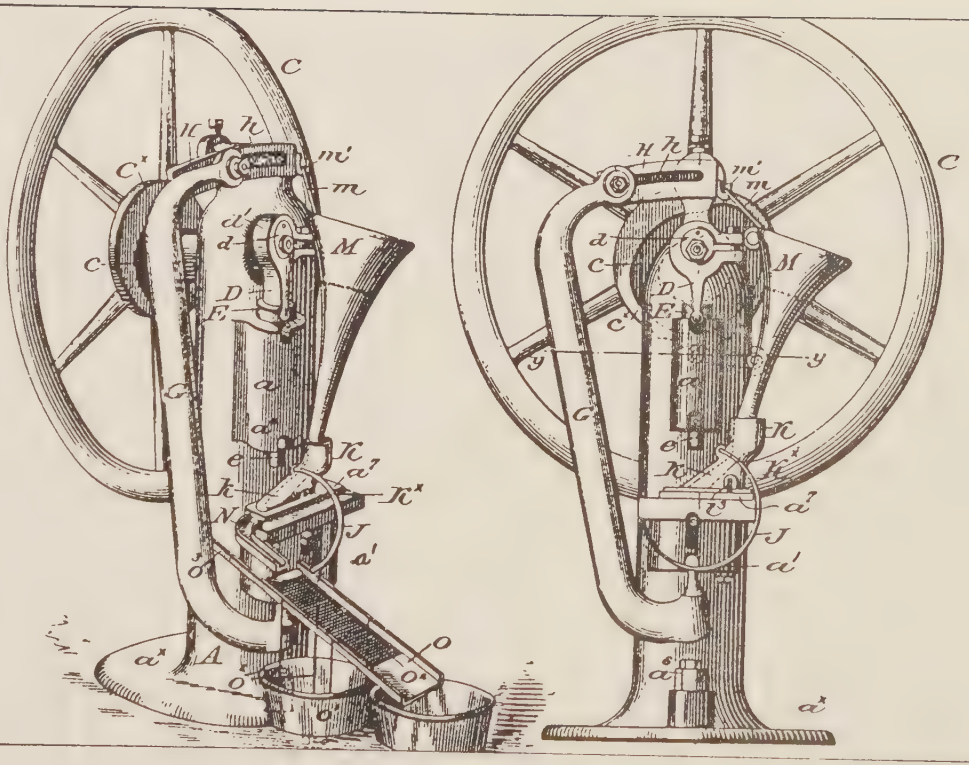


Abb. 14: Exzentertablettiermaschine von Smith und Mulford, 1889 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 54 817)

1898 ließ sich die Firma WILHELM KRÄMER, Berlin, eine Tablettiermaschine patentieren, deren Leistungsfähigkeit durch ökonomisches Spiel von Füll- und Preßwerkzeug weiter gesteigert werden sollte. Der als Doppeltrichter ausgelegte Füllkörper erhielt durch eine Schubstange eine hin- und hergehende Bewegung, welche gegenüber der des Oberstempels so bemessen war, daß letzterer nach jedesmaligem Vorschub bzw. Rückzug des Trichters einmal niederging. Der Trichter befand sich also abwechselnd vor und hinter dem niedergehenden Stempel und glitt während dessen Aufwärtsbewegung unter diesem durch. Um bei dem schnellen Gang des Trichters ein sicheres Füllen der Preßkammer zu erreichen, war der Trichter mit einem Rührwerk ausgestattet (67).

Auch ohne derartige Verbesserungen wiesen Tablettiermaschinen mit dem ursprünglichen Arrangement von Füll- und Preßwerkzeug um die Jahrhundertwende eine Leistung von 4500 - 6000 Tabletten pro Stunde auf, je nach Tablettengröße und Beschaffenheit des Preßgutes, so beispielsweise die "Eureka" Tablettenmaschine oder die mit dieser direkt vergleichbare Maschine "Forster Typ B" (68).

Zum guten Standard derartiger Exzentertablettiermaschinen gehörte um 1900 bereits folgender Kurzsteckbrief:
- Einstellbarkeit des Oberstempels/Preßkraftregulierung,
- Füllvolumenregulierung über Höheneinstellung des Unterstempels,
- paßgenaue Justierbarkeit der Auswurfposition des Unterstempels mit der Matrizenoberfläche,
- automatische Füllvorrichtung/Rührwerk,
- leichte Demontage der Füll- und Preßwerkzeuge,
- Poliereinrichtung für Stempel und Matrizen.

Die Maschinen der amerikanischen Firma W. FRECK CO., Chicago (deutscher Vertriebspartner LEOPOLD ENOCH, Hamburg), aus dieser Zeit können hierfür als Beispiel genannt werden (69).

Nachdem ihre automatische Tablettieranlage "Ideal" vielfach für den Großbetrieb eingeführt war, hat die Firma DÜHRINGS PATENT-MASCHINEN-GESELLSCHAFT, Berlin, eine Maschine für kleinere Betriebe konstruiert. Die 1905 auf der pharmazeutischen Ausstellung anläßlich der Hauptversammlung des Deutschen Apotheker-Vereins in Breslau vorgeführte Maschine "Citopress", Modell H (vgl. Abb.: 15) wies einen allseitig geschlossenen, kräftigen Maschinenrahmen auf. Der Füllkasten war mit einem Rührwerk (Verarbeitbarkeit auch nichtgranulierter Massen), die Unterstempel mit einer patentierten Schmiervorrichtung ausgerüstet, so daß sich auch Tabletten aus schmirgelnden Materialien glatt und mit sauberen Rändern unter gleichzeitiger Schmierung der Matrizen verpressen ließen. Je nach Preßgut lag die Leistung der "Citopress" bei 2400 - 3000 Tabletten pro Stunde (70).

Eher vergleichbar mit den Urtypen dieser Maschinengattung war die 1911 unter der Bezeichnung "Chasalla" von der AG FÜR PHARMAZEUTISCHE BEDARFSGEGENSTÄNDE VORM. G. WENDEROTH, Kassel, hergestellte und vertriebene Maschine, mit der keinerlei technische Innovation angeboten wurde (71).

In direkter Konkurrenz zur "Citopress", Modell H, stand die baugleiche "Liliput" der KOMPRIMIERMASCHINENGESELLSCHAFT m.b.H. (KOMAGE), Berlin (72).

4.3.1.1.2.2 Hand- und Kraftbetrieb

Einer der ersten Anbieter von Tablettieranlagen für den wahlweisen Hand- oder Kraftbetrieb war HENNIG & MARTIN. In der ersten Hälfte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts stellten sie eine Maschine vor, die die wesentlichen Konstruktionsmerkmale der im vorangehenden Kapitel beschriebenen aufwies; ihr Antrieb jedoch erfolgte nicht mehr ausschließlich per Hand sondern wahlweise über Transmissionsriemen durch eine externe

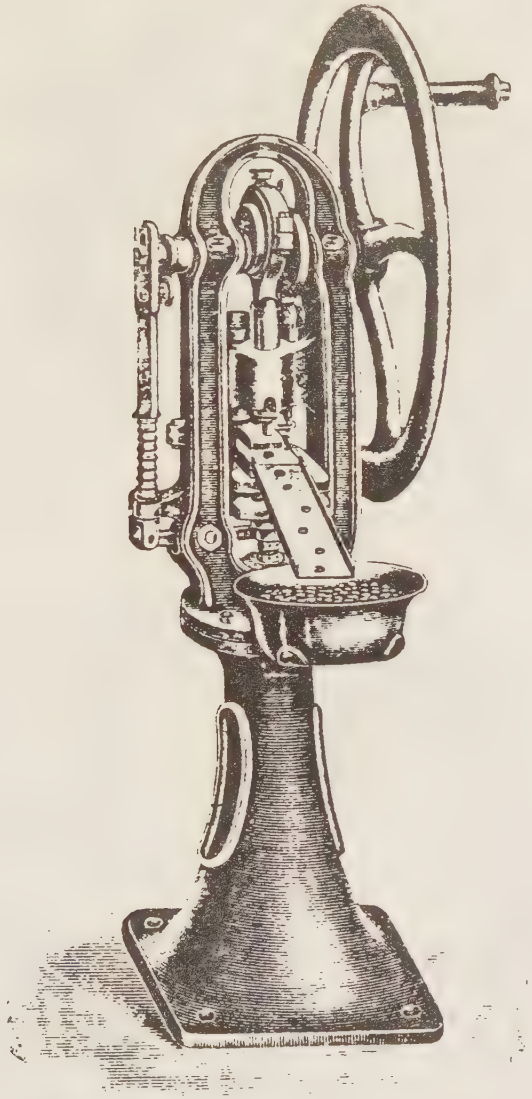


Abb. 15: Die "Citopresse", Modell H, der Firma Dühring's Patentmaschinen-Gesellschaft (Vjschr. prakt. Pharmacie, 1905)

Kraftquelle. Ihre Leistung betrug bei 30 - 35 Umdrehungen pro Minute etwa 1800 - 2000 Tabletten pro Stunde (73).

Diese und vergleichbare Maschinen, zum Beispiel die der Berliner Firmen LENTZ, E. GOETZE (74) oder KILIAN, waren nach dem System von SMITH und MULFORD konstruiert (75). Sie fanden um die Jahrhundertwende verbreitet Einsatz, namentlich für Zwecke der deutschen Militärverwaltung, die Arzneimittel für Heeresbestände in eigener Regie herstellen ließ. Die Maschine von KILIAN aus dem Jahre 1898 wurde mit einer Leistung von 2100 - 3000 Tabletten pro Stunde angegeben (76) (vgl. Abb.: 16) (77). Seine im Sanitätsbereich der Militärverwaltung eingesetzte Maschine mit der Typenbezeichnung "4 D" lobte KILIAN auf einem Werbeprospekt wie folgt aus:

> "Automatische Comprimir-Maschine mit selbstthätiger Bedrukkungs-Vorrichtung.
>
> Wichtig für jeden Fachmann! Höchste Leistungsfähigkeit! Vielseitige Verwendbarkeit! Grösste Ersparniss! Selbstthätiges Bedrucken! Staubfreies Arbeiten! Kein Verlust an Material!
>
> Die Maschine, welche als das Vollkommenste auf diesem Gebiete bezeichnet werden darf und in den Kreisen hervorragender Fachleute berechtigtes Aufsehen hervorgerufen hat, weist unter Vermeidung aller Mängel der bisher im Gebrauch befindlichen Systeme folgende Vorzüge auf, welche die Automatische Comprimirmaschine bald zu einem stehenden Inventar jedes grösseren Laboratoriums machen dürften.
>
> Bei einfachster Handhabung und ohne irgend welcher Beaufsichtigung oder Bedienung zu bedürfen, arbeitet die Maschine durchaus automatisch, und liefert ein in jeder Hinsicht tadelloses, glänzend sauberes und staubfreies Produkt.

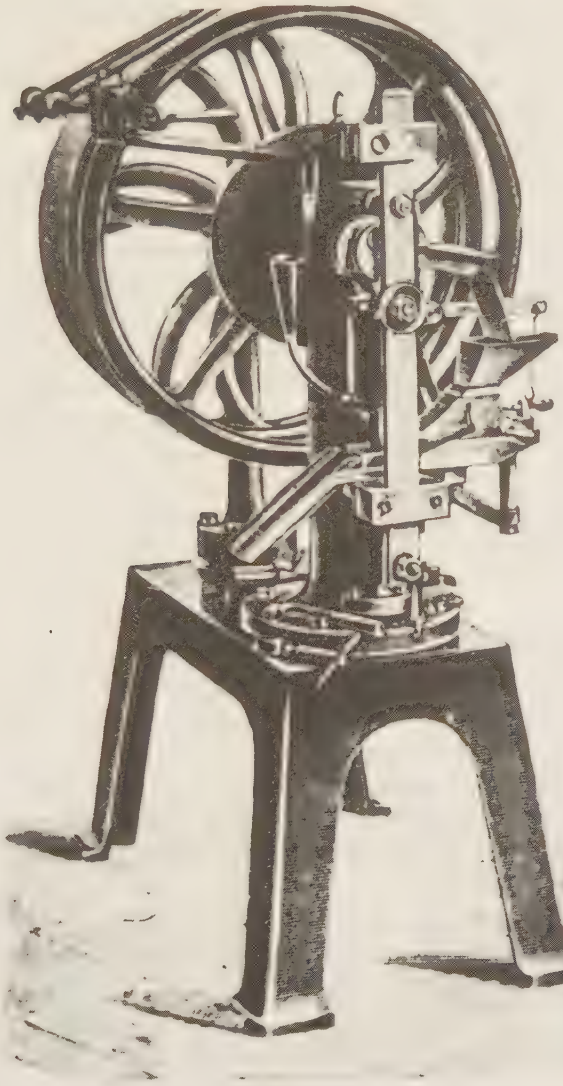


Abb. 16: Exzentertablettiermaschine Modell "4 D" der Firma Kilian, 1898 (Firmenprospekt, um 1900)

Mittels der Automatischen Comprimiermaschine lassen sich Medikamente jeder Grösse und Form herstellen, ohne dass es hierzu neben den besonderen Stempeln für die einzelnen Formen irgend welcher besonderer Einrichtungen bedarf.

Einer der wesentlichsten Vortheile meiner Automatischen Comprimirmaschine, welcher von keinem anderen Fabrikat bisher erreicht wurde, besteht darin, dass das fertige Produkt, Pastille u.s.w. ebenfalls automatisch mit entsprechender Bezeichnung des Medikamentes, Gewichtsangabe u.s.w. bedruckt und in gebrauchsfertigem Zustand von der Maschine abgegeben wird. Während also bisher zur Herstellung eines Aufdruckes eine besondere maschinelle oder sonstige Einrichtung erforderlich war, die bei grösseren Quantitäten eine oder mehrere Arbeitskräfte absorbirte, geschieht das Bedrucken der Pastillen mittels der Automatischen Comprimirmaschine gleichzeitig mit der Herstellung, also ohne besonderen Zeitaufwand, und zwar mittels farbigen beständigen Druckes.

Ein weiterer besonders hervorzuhebender Vorzug der Automatischen Comprimirmaschine besteht darin, dass durch die besondere Construktion derselben, der Matrize nur soviel Material zugeführt wird, als zur Herstellung der Pastille u.s.w. erforderlich, und ist hierdurch einerseits das bei anderen Systemen so übel empfundene Stäuben der Maschine fast ganz vermieden, während andererseits eine ganz bedeutende Ersparnis an Material erzielt wird..."(78)

Die Maschine war ohne Bedruckungsvorrichtung für 850 Mark mit Handbetrieb, für 1050 Mark für Kraftbetrieb lieferbar.

Um das Komprimiergut nicht dem plötzlichen, schlagartigen Druck des Exzenters auszusetzen, haben HENNIG & MARTIN die Stempellagerung bei ihrer Maschine modifiziert. Unter dem unteren Stempelträger wurde eine Feder angebracht, so daß sich die Preß-

kraft zunächst auf die Feder, nach und nach auch auf das Preßgut auswirkte. Auf diese Weise war genügend Zeit zur Entlüftung des Preßgutes gegeben. Das Problem des Auseinanderblätterns oder "Deckelns" der Tabletten, das sonst nur durch langsamen Gang der Maschine vermieden werden konnte, sollte durch diese Vorrichtung beherrschbar werden (79).

Auf Wunsch konnten diese Fabrikate mit einer Pudervorrichtung für schwer tablettierbare, klebende Massen versehen werden (80).

Alle derartigen Maschinen sind in der Fachliteratur fast unverändert über nahezu 50 Jahre beschrieben und empfohlen worden (81). Daraus ist einerseits abzuleiten, daß Bauweise und Funktionsablauf als ausgereifte Entwicklung angesehen wurden, andererseits, daß das Interesse von diesen Maschinen möglicherweise deswegen abgelenkt war, weil andere Maschinentypen mit überlegenen Eigenschaften in den Mittelpunkt rückten (vgl. Kapitel 4.3.2.5). Abweichungen von Gerät zu Gerät innerhalb dieser Maschinengruppen waren nur marginaler Art. So war bei den Maschinen der amerikanischen Firma HOLROYD "No. 3" und "No. 4" (1902) der Füllvorgang derart konzipiert, daß ein Dosierschieber das Preßgut vom stationären Fülltrichter übernahm und in die Matrizenbohrung überführte. Selbstverständlich bestanden innerhalb eines Maschinentyps Unterschiede hinsichtlich der jeweiligen Größe der Anlage (82, 83).

Einen hohen Entwicklungsstand hatte in den 30er Jahren die Tablettenmaschine, Modell KO von KILIAN erreicht. Ein beweglicher, für kräftige Rüttelbewegungen ausgelegter Füllschuh versorgte die Preßkammer aus stationärem Füllkasten mit Preßgut. Der Unterstempel dieser Maschine wurde nicht mehr mittels einer komplizierten Mechanik durch Hebel, Nocken oder Federn gesteuert, sondern über eine Stempelführungsschiene zwangsgeführt. Die Einstellungen von Preßkraft und Füllvolumen waren

übersichtlich angebracht und mit Skalen versehen. Die Leistung dieser Maschine lag bei 3000 Tabletten pro Stunde (84).

4.3.1.1.2.3 Kraftbetrieb

Zu den ersten Typen ausschließlich für Kraftbetrieb konzipierter Maschinen mit Druckexzenter gehörte die Komprimieranlage von C. WHITTACKER & CO., Accrington (England), gegen Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts (85), die als Trockenpresse zur Herstellung von Ziegelsteinen eingesetzt worden ist (86). Die Maschine war so konstruiert, daß sie Gesetzmäßigkeiten gerecht wurde, die in der Pharmazie erst wesentlich später Beachtung finden sollten:

Es war bekannt, daß das Füllen der Preßkammer durch freien Fall des Füllgutes zu rissigen Ziegeln führen konnte. Das Preßgut hatte in diesen Fällen die Form nur unregelmäßig ausgefüllt. Bei der Materialzuführung stäubten die feinsten Pulveranteile lediglich auf, so daß zunächst nur die größeren Partikel auf den Preßkammerboden gelangten, wobei der Eintritt von Luft in die Preßmasse nicht vermeidbar war. Dieser Nachteil wurde dadurch beseitigt, daß der Unterstempel mit seiner Oberfläche so lange in gleicher Höhe mit der Matrizentischebene gehalten wurde, bis sich der Füllkasten genau über ihm befand. Der nun abwärts geführte Unterstempel saugte gleichsam die auf ihm stehende Schüttgutsäule in die Preßkammer, so daß das Preßgut in der Kammer den gleichen Mischungsgrad aufwies wie im Füllkasten.

Die zweite Voraussetzung für gleichmäßig komprimierte Ziegel war in der Art der Komprimierung begründet (vgl. hierzu die Untersuchungen von GERONDEAU (1861) an Steinkohlenbrikettpres-

sen mit einseitig wirkender Preßkraft, Kapitel 2). Die Verdichtung sollte derart erfolgen, daß der Druck allmählich (nicht schlagartig) bis zum jeweiligen Maximaldruck stieg, wobei Ober- und Unterstempel zur Mitte des zu pressenden Steines bewegt werden mußten. Das Komprimat sollte dann eine gewisse Zeit dem Kompressionsdruck ausgesetzt bleiben und dann zwischen den Stempeln soweit angehoben werden, bis die Steinoberkante etwa die Pressentischoberfläche erreicht hat. Erst dann sollte der Oberstempel sich rasch vom Stein entfernen, der schließlich vom Unterstempel vollständig aus der Preßform herausgehoben wurde (87). SMITH und MULFORD hatten Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts dieses Prinzip bei der Entwicklung ihrer Exzentertablettiermaschine für Handbetrieb übernommen.

Innerhalb dieser für Kraftbetrieb eingerichteten Anlagen war als erste pharmazeutisch eingesetzte Maschine die "Presse zur Herstellung von Pillen, Pastillen, Tabletten u. dgl.", patentiert 1898 für den Engländer WILLIAM DODD, Oakdene, dokumentiert (88). Sie arbeitete nach dem gleichen Schema. Neuartig war die Steuerung der Unterstempelbewegung durch einen eigenen Exzenter von einer gemeinsamen, unterhalb des Pressentisches angeordneten Antriebswelle. Außerdem verfügte die Maschine über eine Vorrichtung, mittels derer Füllstand und Ausstoßhöhe des Unterstempels unabhängig voneinander justiert werden konnten (89).

Der weitaus größte Teil derartiger Tablettieranlagen zeigte das durch SMITH und MULFORD vorgegebene Erscheinungsbild, so beispielsweise die Tablettenmaschinen "2 B" oder "3 B" (Leistung: 6000 Tabletten pro Stunde) der Firma A. COLTON CO., Detroit, die Tablettenmaschine "No. 3" von MULFORD, die schon 1902 mit einem Sechsfach-Werkzeug eine Leistung von bis zu 36.000 Tabletten pro Stunde aufwies (90), oder das Fabrikat von FRECK Typ "No. 7" (91).

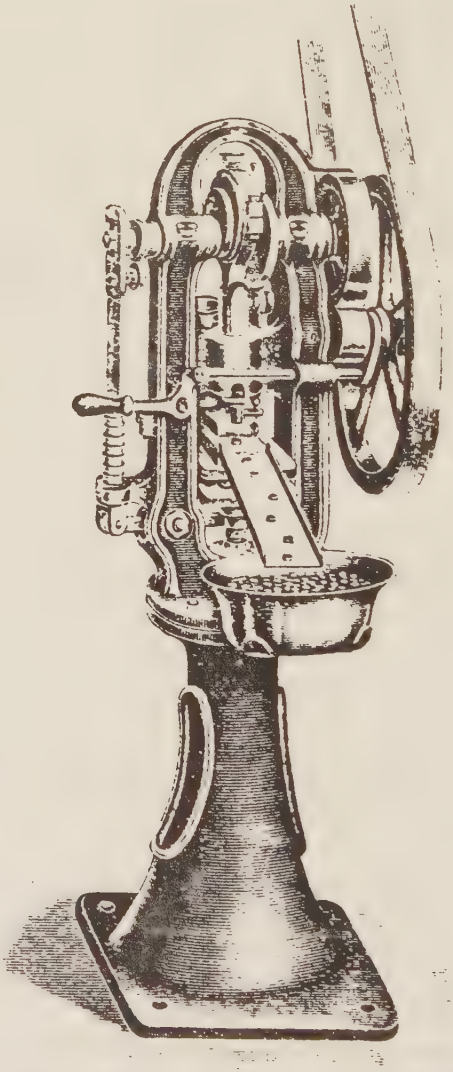


Abb. 17: Die "Citopress", Modell K, der Firma Dühring's Patentmaschinen-Gesellschaft (Vjschr. prakt. Pharmacie, 1905)

Diese Maschinen zeichneten sich durch einen geräuscharmen, leichten Gang aus. Die "Citopress", Modell H, der DÜHRINGS PATENTMASCHINENGESELLSCHAFT stand mit denselben Eigenschaften als Modell K auch für den Kraftbetrieb zur Verfügung (vgl. Abb.: 17) (92). Diesem Modell vergleichbar war die "A 1 g" der gleichen Firma. Die sehr kräftig gebaute und hohen Druck entfaltende Maschine konnte Tabletten bis zum Durchmesser von 50 mm herstellen und war deshalb auch zum Brikettieren geeignet (93). Die "Liliput" der KOMPRIMIERMASCHINENGESELLSCHAFT stand ebenfalls in einer baugleichen Version für ausschließlichen Kraftbetrieb zur Verfügung (94). Zur selben Kategorie gehörten die "Single Punch Machine" der F. J. STOKES MACHINE CO., Philadelphia, (1911) und die "Vertical Punch Machine" von COLTON (1911). Deren Leistung lag bei 8100 Tabletten pro Stunde und konnte durch entsprechendes Preßwerkzeug verdreifacht werden (95). Die "Richards Tablet Machine" (1911) war ausschließlich für Mehrfach-Preßwerkzeug vorgesehen und wies konzeptionell große Ähnlichkeit mit dem von DODD entwickelten Modell auf (96).

Eine andere Art der Leistungssteigerung war das sogenannte Zwillingssystem, das DÜHRINGS PATENTMASCHINENGESELLSCHAFT erstmals 1902 unter der Bezeichnung "Automatische Zwillingskomprimiermaschine IDEAL" der Fachwelt vorstellte (vgl. Abb.: 18) (97). Das Nachfolgemodell "A 2 g" verfügte über zwei Druckexzenter, zwei Preßwerkzeug-Sätze und zwei Füllschuhe, so daß entweder zweierlei Pulvergemische tablettiert werden konnten oder die doppelte Leistung einer einfachen Maschine gegeben war (98). Kritikfähig war allerdings der Bewegungsmechanismus der Unterstempel, deren Schäfte miteinander verbunden waren. Da diese Verbindung nicht starr war, konnte bei der Abwärtsbewegung einer der Unterstempel etwas zurückbleiben. Folge davon waren Ungenauigkeiten in der Kammerfüllung (99).

Im Gegensatz zu den gleichzeitig arbeitenden Druckexzentern der

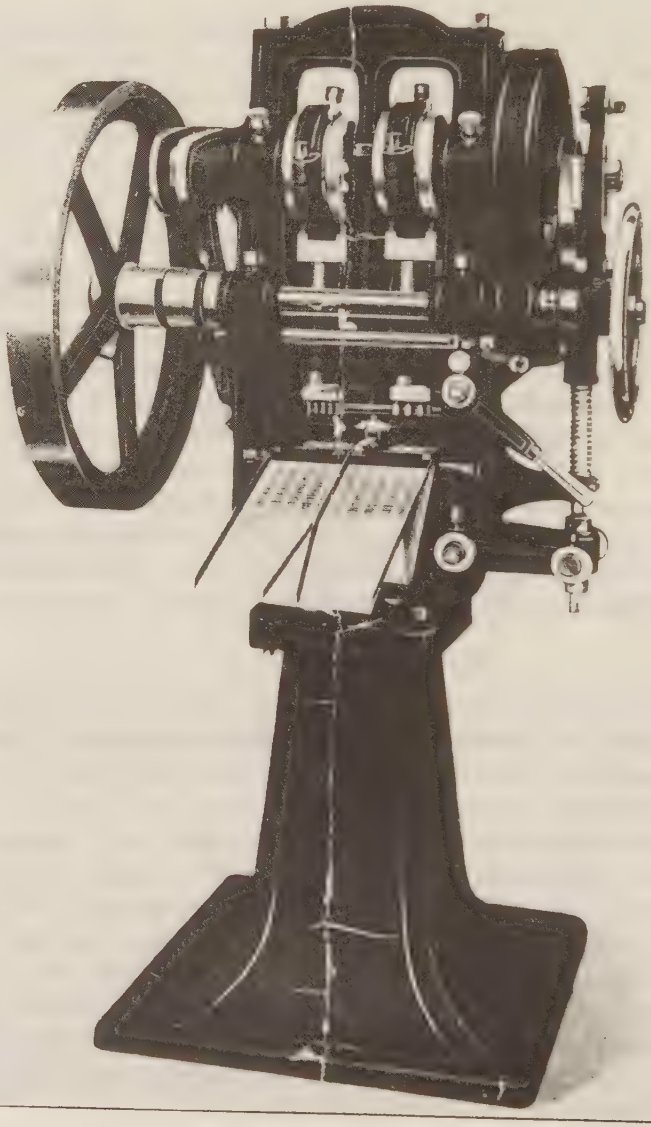


Abb. 18: Automatische Komprimiermaschine "IDEAL", Typ A 2 g, der Firma Dühring's Patentmaschinen-Gesellschaft (Firmenprospekt, um 1930)

"A 2 g" bewegten sich die der "A II D" phasenversetzt. Bedingung für eine derartige Maschine war es, die Fülltrichterbewegung pendelnd einzurichten. Während der Füllschuh normalerweise im rechten Winkel zur Exzenterwelle geführt wird, bewegte er sich bei der "A II D" parallel zu dieser, so daß in der einen extremen Lage die erste, in der anderen die zweite Matrize gefüllt wurde. Die Leistung der "A II D" war doppelt so groß wie die der "A 2 g", entsprechend wurde die "A II D" als Hochleistungs-Tablettiermaschine angesprochen (100).

Ebenso wie die HOLROYD Tablettiermaschinen wiesen in den 20er Jahren die Modellreihen von STOKES oder COLTON den für Exzentertablettiermaschinen ursprünglich ungewöhnlichen stationären Fülltrichter auf. Damit konnte die Füllgeschwindigkeit gegenüber Maschinen mit bewegtem Fülltrichter wesentlich gesteigert werden. Der Fülltrichter endete unten in einem Füllschnabel, der auf dem Matrizentisch eine pendelnde Bewegung ausführte und dabei die Matrizenbohrung alternierend freilegte oder zwecks Füllung überdeckte. Die Geschwindigkeit betrug bei kleineren Maschinen 5400 - 6000, bei größeren 3000 - 3600 Füllungen pro Stunde. Der Einsatz von Mehrfachpreßwerkzeugen war möglich und erlaubte eine weitere Leistungssteigerung gegenüber "klassischen" Exzentermaschinen (vgl. Abb.: 19) (101).

In der Zeit bis 1950 sind für Maschinen dieser Gruppe kaum noch nennenswerte Neuerungen zu registrieren (102). Neben HENNIG & MARTIN, KILIAN und anderen präsentierte die KOMPRIMIERMASCHINENGESELLSCHAFT der Öffentlichkeit ihre "Universal" mit eingebautem Elektromotor, so daß die Maschinen über autonome Energieversorgung verfügten (103). 1950 war die Firma HANS BLACHE, Berlin, nach dem Krieg eine der ersten, die Exzentertablettiermaschinen bewährter Machart anbot (104). Eine Neuerung, betreffend die Bewegung des Füllschuhs, hatte sich die EMIL KORSCH OHG, MASCHINENFABRIK, Berlin, 1950 patentieren lassen. Sie argumentierte sinngemäß:

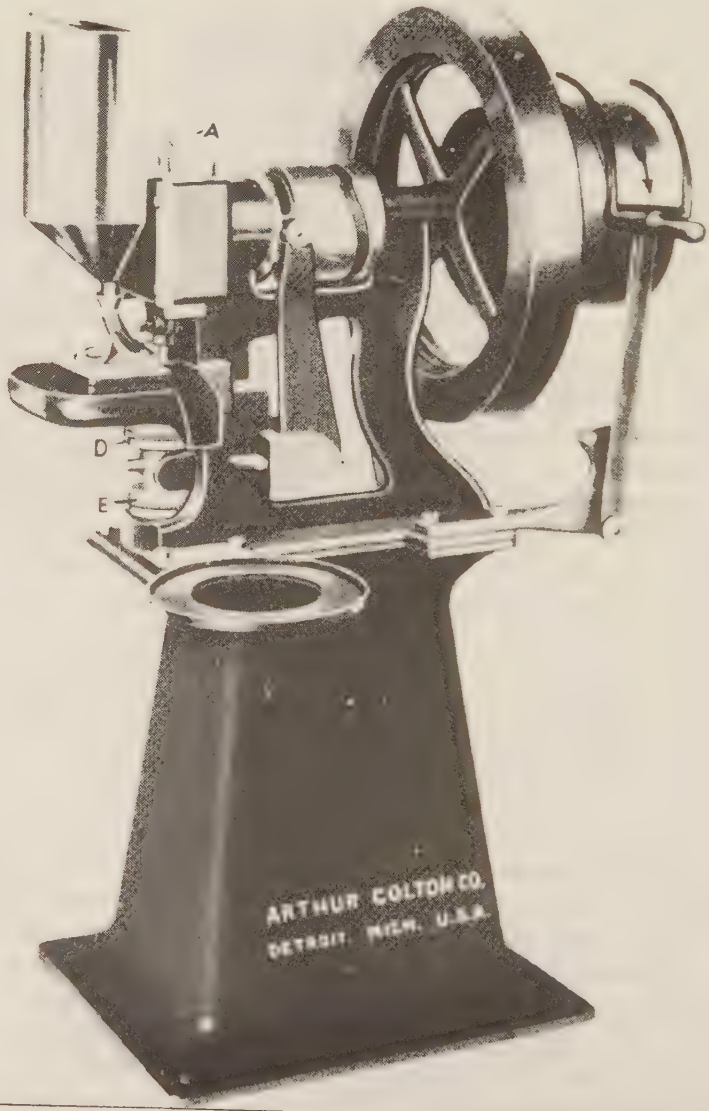


Abb. 19: Tabletten-Maschine Typ "No. 3 B" der Firma Colton, um 1930 (Firmenprospekt, 1945)

Bei der Herstellung von Tabletten aus gut fließfähigem Schüttgut auf Exzenterpressen ist es wesentlich, daß der Füllschuh eine stetige Bewegung ausführt; sind dagegen die Fließeigenschaften des Preßgutes ungünstig, so kann eine ausreichende Füllung der Preßkammer nur erreicht werden, wenn der Füllschuh rüttelnd bewegt wird. Die bisherigen Pressen vermittelten dem Füllschuh entweder eine stetige oder eine rüttelnde Bewegung. Beide sollten jedoch gleichzeitig erfolgen.

Folgerichtig war die Erfindung von KORSCH dadurch gekennzeichnet, daß die Maschine auf einer Kurvenscheibe zwei nebeneinander liegende Führungsbahnen für den Antrieb des Füllschuhs aufwies; dadurch konnte diesem sowohl eine stetige als auch eine rüttelnde Bewegung erteilt werden (105). Die Maschine mit einer Leistung von 1800 - 4200 Kolbenhüben pro Stunde und einer maximalen Preßkraft von 3 t kam Anfang der 50er Jahre unter der Bezeichnung KORSCH, Modell "E K-O" in den Handel (106).

4.3.1.2 Preßkrafterzeugung mittels Kurbelwelle

Eine pharmazeutisch eingesetzte Maschine dieses Typs ist nicht nachzuweisen. 1878 wurde eine "Maschine zur Herstellung von Mauersteinen, Ziegeln und ähnlichen Gegenständen" patentiert, deren Komprimierprinzip darin bestand, den mittels einer Kurbelwelle angetriebenen Oberstempel gegen ein festes Widerlager zu führen (107).

4.3.1.3 Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheibe

Die Kurvenscheibe als Preßkraft erzeugendes Prinzip hat sich in pharmazeutisch eingesetzten Tablettiermaschinen nicht durchgesetzt. Die Entwicklung entsprechender Maschinen brach noch vor der Jahrhundertwende ab.

Der erste, der schon im Jahre 1883 den Vorschlag machte, über Kurvenscheiben nicht nur Bewegungsabläufe, beispielsweise die der Füllvorrichtungen, zu steuern, sondern auch die Preßkraft zu erzeugen, war CHARLES KILLGORE, Utica (Vereinigte Staaten). Seine Maschine bestand aus einer Grundplatte, oberhalb derer der Füll- und Komprimierbereich, unterhalb die Steuer- und Antriebsvorrichtung angeordnet waren. Als Besonderheit wies die Maschine horizontal gelagerte Preßwerkzeuge auf, die das Preßgut von zwei Seiten komprimierten. Preßkraft und Füllvolumen waren verstellbar. Der Füllvorgang selbst war vollautomatisiert, dergestalt, daß ein Dosierschieber das jeweils eingestellte Volumen an Preßmasse aus einem stationären Füllkasten von oben übernahm, um es nach der anschließenden Vorwärtsbewegung nach unten in die Preßkammer zu überführen. Die durch Kurvenscheiben erwirkte Preßkraft wurde mittels Kniehebel auf beide Preßstempel übertragen (108).

Eine ähnliche Maschine wurde 1897 PAUL JAMAIN, Dijon, patentiert. Sie war ebenfalls für die horizontale Preßkraftrichtung konzipiert. Im Unterschied zu KILLGORE, der beide Stempel über einen Kniehebel bewegte, steuerte JAMAIN den einen direkt über die Kurvenscheibe, den anderen synchron dazu über Hebel (109).

4.3.1.4 Preßkrafterzeugung mittels Hydraulik

Die Firma MAX HASSE & CO., Berlin, hatte 1883 eine hydraulische Presse mit feststehendem Matrizentisch entwickelt, vorgesehen zur Erzeugung von Komprimaten aus pulverförmigem Ausgangsmaterial, bei welcher sämtliche Bewegungen sowie die eigentliche Pressung ausschließlich hydraulisch bewirkt wurden, um jede Energiezufuhr durch Rotation mittels Treibriemen, Rädern oder sonstigen Transmissionsteilen zu vermeiden.

Die Maschine bestand im wesentlichen aus einem Rahmen, in dem

ein unterer Querbalken mit einer Anzahl Unterstempeln in Reihe geführt wurde, dem eigentlichen als Arbeitstisch gestalteten Komprimierbereich, auf dem die Füllvorrichtung montiert und in den die Matrizen eingelassen waren, einem oberen Querbalken mit gleicher Zahl Oberstempeln sowie einer Ventil-Steuereinheit, die Druckwasserzu- und -abfluß regulierte.

Die Wirkungsweise dieser Maschine war durch sechs Stadien gekennzeichnet:

1. Stadium: Tablettenausstoß durch Unterstempel;
2. Stadium: Absinken der Unterstempel, Füllung der Preßkammern;
3. Stadium: Zurückweichen der Füllvorrichtung;
4. Stadium: Kompressionsphase;
5. Stadium: Umkehr des Druckwasserflusses, Beendigung der Kompressionsphase;
6. Stadium: Aufwärtsbewegung von Ober- und Unterstempel.

Danach wiederholte sich der Vorgang (110). Der langsame Bewegungsablauf begrenzte die Leistungsfähigkeit derartiger Anlagen so stark, daß sie für die Produktion arzneilicher Komprimate mit deren Ziel größtmöglicher Stückzahl/Zeit unberücksichtigt bleiben mußten (111).

Die Maschine verdient jedoch deswegen, an dieser Stelle erwähnt zu werden, weil sie die Preßkraft auf Ober- und Unterstempel übertrug, wodurch zum ersten Mal für Maschinen mit festem Pressentisch und vertikal arbeitendem Werkzeug Komprimate homogener Dichte erzeugt werden konnten. Exzentertablettieranlagen wiesen demgegenüber den Nachteil auf, daß sie die Preßkraft nur einseitig auf das Füllgut übertrugen, so daß die resultierenden Erzeugnisse von inhomogener Dichte waren.

4.3.1.5 Preßkrafterzeugung mittels Hebel

4.3.1.5.1 Dosierung nach Gewicht

Für handbetriebene Hebeltablettiermaschinen, deren Kammerfüllung vor jeder Pressung erneut manuell nach Gewicht erfolgte, war ein Matrizentisch, der primär der Auflage mechanischer Füllhilfen diente, prinzipiell nicht erforderlich. Trotzdem wurden einige Maschinen dieser Gattung mit Arbeitstisch angeboten.

Frühe Beispiele waren die "Whitall, Tatum Tablet Machine" (1895) (112) und die "Little Diamond" (1896). Besonders erwähnenswert macht letztere eine Mechanik (Zahnstange und -rad), mittels derer der Hebel die Preßkraft auf Ober- und Unterstempel übertrug (113). Vergleichbar, allerdings nur mit einseitig wirkender Preßkraft, war die "Sterling Tablet Machine" (1902) (114).

4.3.1.5.2 Automatische, volumetrische Dosierung

4.3.1.5.2.1 Handbetrieb

1897 führten MAW, SON & THOMPSON, London, eine Maschine für Handbetrieb ein, mit der täglich etwa 25.000 Tabletten herzustellen gewesen sein sollen (115).

Im Gegensatz zu dieser Maschine, bei der der Hebel die Preßkraft direkt auf den Oberstempel übertrug, diente er bei der Tablettenpresse "Germania" der Firma HANS SCHRÖDER, Köln, 1899, nur als Kraftüberträger: durch horizontale Drehung des Hebels um 180 ° wurde ein Stößel, dessen unteres Ende mit dem Oberstempel verbunden war, abwärts getrieben. Füllung und Tablet-

tenausstoß erfolgten per handbewegtem Fülltrichter bzw. Hebel (116).

Nahezu baugleich mit dieser war die von LENTZ um 1907 angebotene Maschine (117). Auch LIEBAU verfügte über ein vergleichbares Fabrikat (118). Die Leistungsfähigkeit derartiger Maschinen wurde mit etwa 1000 Tabletten pro Stunde angegeben. Die für diese Geräte behauptete Dosiergenauigkeit (119) muß in Frage gestellt werden, da gerade das Füllen per Hand keine stetige Funktion darstellt, so daß mit reproduzierbaren Dosierwerten kaum gerechnet werden konnte.

Eine wesentliche Verbesserung derartiger Hebelpressen bot die "Kili" von KILIAN (um 1930). Es wurden zwar auch bei dieser Maschine alle Funktionen von Hand bedient, Fülltiefe der Preßkammer jedoch und der auf das Preßgut auszuübende Druck waren einstellbar und anhand von Skalenwerten leicht ablesbar, damit korrigierbar (120).

Die Scheck-Tablettenmaschine von ENOCH steuerte die drei Funktionen Füllen, Komprimieren und Ausstoßen durch e i n e manuelle Hebelbewegung (121). Baugleich waren die Tablettiermaschinen von FRECK, Type "No. 1" und "No. 2" (um 1900) (122, 123).

Bis zu diesem Zeitpunkt war bei Hebeltablettierpressen pro Hebelschwingung nur eine Kompression möglich. ALLEN & HANBURY LTD., London, ließen sich 1901 eine Handpresse für Tabletten patentieren, die so eingerichtet war, daß bei jeder Hin- und Herschwingung des Handhebels eine volle Pressung ausgeführt werden konnte. Um diesen Effekt zu erreichen, bestand die den Oberstempel auf- und niederbewegende Vorrichtung aus einem nach beiden Seiten durchdrückbaren Kniehebel, deren einer verlängerter Schenkel als Handhebel ausgebildet war (vgl. Abb.: 20) (124). Die AG FÜR PHARMAZEUTISCHE BEDARFSGEGENSTÄNDE VORM. G.

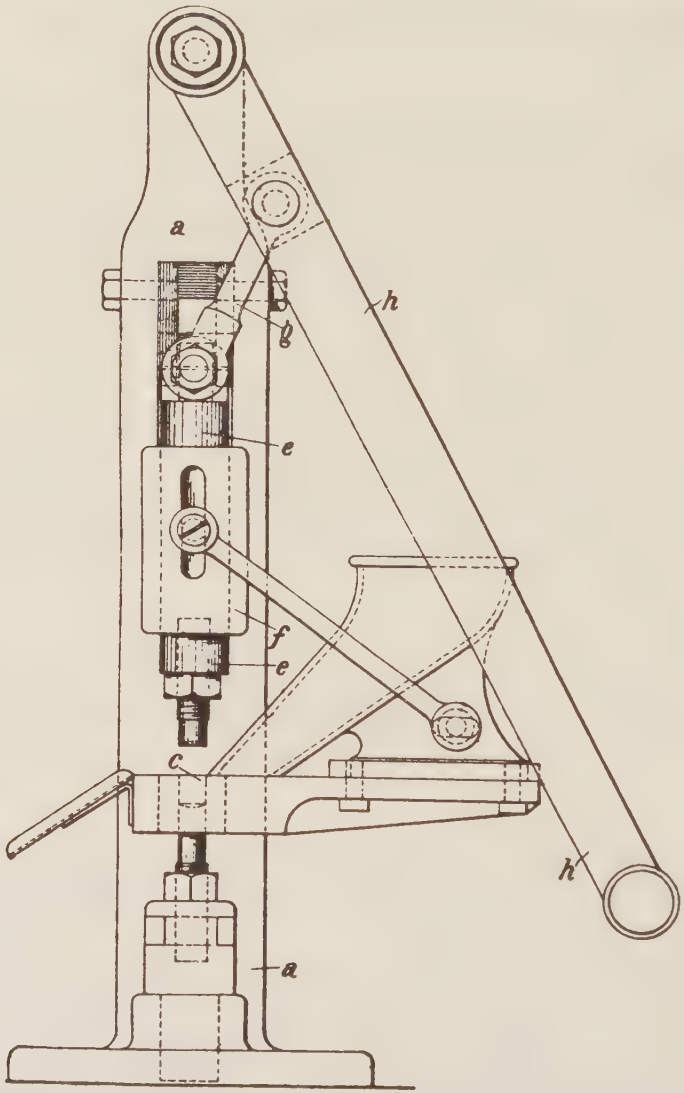


Abb. 20: Kniehebel-Tablettiergerät der Firma Allen & Hanbury, 1901
(Deutsches Reichspatent, Nr.: 146 340)

WENDEROTH brachte diesen Apparat unter der Bezeichnung "Tabletten-Komprimiermaschine 'Duplex'" auf den Markt (125).

Auch die Tablettenmaschine der KOMPRIMIERMASCHINENGESELLSCHAFT m.b.H. aus dem Jahre 1913 basierte auf dem Kniehebelmechanismus. Der Unterschied zur "Duplex" bestand darin, daß mit dem Handhebel keine pendelartige, sondern nur eine pumpende Bewegung vollführt werden konnte, da das Maschinenkonzept einer Pendelbewegung des Hebels keinen Raum gab. Die Leistung dieser Maschine wurde mit etwa 3000 Preßlingen pro Stunde angegeben (126, 127).

4.3.1.5.2.2 Kraftbetrieb

Die für Kraftbetrieb ausgelegten Hebelpressen wiesen als Gemeinsamkeit auf, daß sie sich zur Preßkrafterzeugung des Kniehebels bedienten. Die Entwicklung nahm gegen Ende der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts ihren Ursprung in der Tonwaren- und Ziegelindustrie (128).

Von den ausländischen Pressen, die auch in Deutschland eingeführt waren, seien die Boyd-Presse, gebaut von CHISHOLM, BOYD & WHITE, Chicago, der deutschen Fachwelt 1894 und die Simpson-Presse der SIMPSON BRICK PRESS CO., Chicago, 1897 vorgestellt, erwähnt (129).

Ein Beispiel für die pharmazeutische Anwendung des Kniehebels lieferte KILIAN mit seiner Kniehebel-Rollenpresse (um 1925). Mit dieser Anlage war ein erster Schritt getan, den starren Druck der Exzenterpresse durch einen sich progressiv entwikkelnden Druck zu ersetzen. Als weiterer Vorteil gegenüber Exzenterpressen wurde geltend gemacht, daß sie eine Preßkraft von etwa 11 t entfaltete, während Exzenterpressen bei gleicher Tablettengröße nur etwa 5 t aufbrächten. Mit der Kniehebel-

Rollenpresse konnten somit auch extrem schwierige Preßmassen, wie zum Beispiel elastische Pflanzenpulver, komprimiert werden.

Die Maschine funktionierte folgendermaßen: der Kniehebel trug an seinem oberen Teil eine drehbare Walze, die aufgrund der pendelnden Bewegung des Kniehebels zweimal über den Preßstempel geführt, den Preßdruck zweimal applizierte. Im Gegensatz zu den Kniehebel-Ziegelpressen war die Preßkraftrichtung nur einseitig abwärts ausgerichtet. Stempel- und Fülltrichterbewegungen wurden ebenfalls vom Kniehebel gesteuert. Füllvolumen- und Preßkrafteinstellung sowie Steuerung der Unterstempelbewegung erfolgten nach bekannten Verfahren. Für Maschinen mit bewegtem Fülltrichter war die Füllgeschwindigkeit mit 50 Takten pro Minute relativ hoch, woraus sich hohe Anforderungen an die Fließfähigkeit der Preßmasse ergaben. In Abhängigkeit vom Tablettendurchmesser war der Einsatz eines Dreifach-Werkzeuges möglich, so daß eine Stundenleistung von 9000 Preßlingen erreicht werden konnte (130).

4.3.1.6 Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel

Gemessen an der Vielzahl analoger Modelle innerhalb der Gruppe der Exzenter- oder Hebeltablettiermaschinen mit feststehendem Arbeitstisch waren die Maschinen dieser Kategorie von vergleichsweise geringer Bedeutung.

4.3.1.6.1 Dosierung nach Gewicht

Ein frühes Beispiel für Maschinen dieser Gruppe war die handbetriebene Komprimiermaschine von HENNIG & MARTIN um 1890. Bei dieser wurde durch eine Spindel der Oberstempel auf- und abbewegt. Die Matrizenbohrung war durch den Unterstempel nach unten abgeschlossen. Befand er sich in seiner tiefsten Stellung,

wurde die Preßkammer mit dem zuvor gewogenen Preßgut gefüllt, der Oberstempel in die Preßkammer abgesenkt, nach erfolgter Kompression durch Drehen der Spindel wieder in gegensinnige Richtung aus der Matrize nach oben weggeführt, gleichzeitig der Unterstempel bis in die Pressentischebene angehoben. Die Tablette wurde manuell entfernt, der Unterstempel mittels Hebel wieder abgesenkt (131). Eine ähnliche Maschine vertrieb um 1910 ENOCH unter der Bezeichnung "Scheck No. 2" (132).

4.3.1.6.2 Nicht-automatische, volumetrische Dosierung

Spindelpressen wurden in der Ziegelindustrie schon weit vor der Jahrhundertwende, beispielsweise als Nachpresse, eingesetzt. Die für Kraftbetrieb eingerichteten Maschinen erzeugten den Preßdruck durch eine steil geschnittene Schraubenspindel, die, durch ein schweres Friktionsrad stark belastet, von zwei kleineren Friktionsscheiben auf- und niederbewegt wurde. Die Preßkraft dieser Maschinen war über die genaue Einstellbarkeit des Spindelhubes gut steuerbar. Sie dienten zur Fertigpressung vorgeformter Platten, Dachziegel und dergleichen. Die Abbildung 21 zeigt eine solche Presse nach ED. LAEIS & CO. (133).

Im pharmazeutischen Bereich ist nur eine Maschine mit nicht-automatischer, volumetrischer Dosierung angeboten worden. Es ist dies die Schraubenpresse von MAW, SON & SON (1911), die sich von der vorstehend erwähnten "Scheck No. 2" nur dadurch unterschied, daß sowohl die eingestellte Fülltiefe als auch die Eintauchtiefe des Oberstempels in die Matrize anhand von Skalenwerten ablesbar gemacht waren (134).

4.3.1.6.3 Automatische, volumetrische Dosierung

Die zugehörigen pharmazeutischen Maschinen sind lediglich für

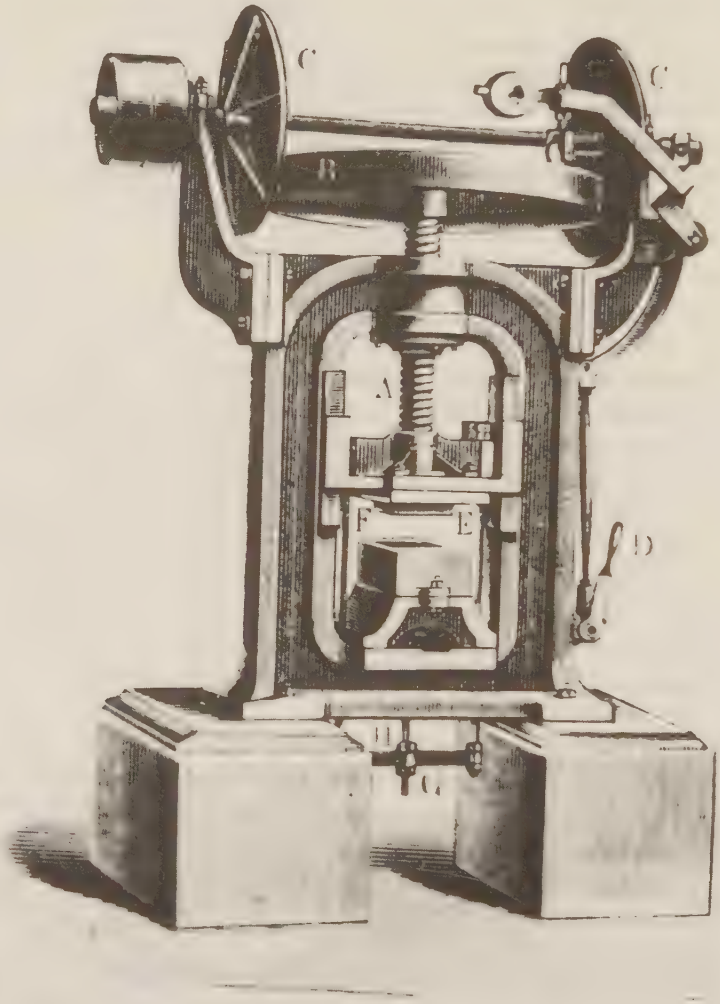


Abb. 21: Spindelpresse zur Dachziegelfabrikation der Firma Laeis & Co. (nach Kerl, 1907)

Handbetrieb, also für die Produktion kleinerer Stückzahlen, ausgelegt worden. Während der Füllvorgang bei der Tablettenpresse "Robusta" der Firma K. ENGLER, Wien, noch durch manuelle Bewegung des Fülltrichters erfolgte (135), wurden bei der "Triumph" von KILIAN (136) und deren Konkurrenzmodell von ENGLER (137) die Funktionen Füllen und Ausstoßen automatisch über die Spindelbewegung gesteuert. Diese drei Maschinen (wie auch die vorstehend genannten) wurden in der Fachpresse kaum besprochen. Ihr erstes Auftreten wird auf die Zeit des I. Weltkrieges zu datieren sein (138).

4.3.1.7 Preßkrafterzeugung mittels Gewicht

Repräsentant dieses Typs ist nur eine Maschine aus dem nichtpharmazeutischen Bereich: die Dorstener Steinpresse, gebaut von der DORSTENER EISENGIEßEREI UND MASCHINENFABRIK (1889) (139). Interessanterweise wurde hier großtechnisch ein Komprimierprinzip zur Fertigung von Steinen angewendet, daß BROCKEDON seinerzeit zur Tablettenherstellung benutzt hatte: der Hammerschlag. 400 kg schwere Hämmer bildeten die Oberstempel, die sich nach oben um eine Daumenwelle gabelten, oberhalb derer sie ein Querbalken, an dem ein Angußstück montiert war, miteinander verband. Über dieses Montageelement hob die in der Regel dreinockige Daumenwelle den Hammer, der dann in freiem Fall in die Preßkammer eindrang (140).

4.3.1.8 Kombinierte Preßkraft erzeugende Systeme

Parallel zur Entwicklung der vorstehend beschriebenen Komprimieranlagen ist von Anfang an versucht worden, deren einen oder anderen Mangel durch technische Verbesserungen zu beseitigen. Als Hauptnachteil wurde bei allen Pressen, zum Teil infolge Unkenntnis der geeigneten Vorbereitung des Tablettiergutes, zum

Teil wegen Bedienungsfehlern oder aufgrund von Maschinenmängeln selbst, eine fehlerhafte Komprimaterzeugung beobachtet: entweder wies das Erzeugnis nicht die gewünschte Bruchfestigkeit auf oder war zu hart; problematischer war das "Deckeln" der Komprimate während des Produktionsganges. Aus Sicht der Konstrukteure lag es nahe, diese Mängel über Einflußnahme auf das Preßverfahren selbst zu beseitigen.

Ein interessantes Beispiel aus der Ziegelindustrie, das wegen seiner Allgemeingültigkeit auch auf pharmazeutische Komprimate übertragen werden kann, lieferte OTTO ROST, Budapest, der sich 1895 ein Trockenpreßverfahren mit Entlüftung des Preßgutes patentieren ließ. ROST ging davon aus, daß die Massenfabrikation (von Ziegeln) durch das Trockenpreßverfahren bisher deshalb nicht gelungen war, weil die zur Verfügung stehenden Methoden unberücksichtigt gelassen hatten, die Luft aus der Preßmasse vollständig zu entfernen. Die im granulierten oder pulverförmigen Schüttgut vorhandene Luft konnte während der Kompressionsvorgänge durch die feinen Fugen zwischen Matrizenwandung und Stempel nur teilweise entweichen. Es verblieb somit Luft im Preßgut, die mitkomprimiert wurde. Nach der Verdichtungsphase expandierte die im Komprimat eingeschlossene Luft und zerklüftete das Erzeugnis oder Durchsetzte es mit Rissen, wodurch es minderwertig oder unbrauchbar wurde.

Durch sehr langsames Pressen war es wohl möglich, unzerklüftete, rißfreie Produkte zu erhalten, von einer Massenfabrikation konnte jedoch dann nicht mehr die Rede sein.

ROSTs Vorschlag ging dahin, dieselbe Preßgutportion wiederholt (in immer größeren Kammern: dies ist von der pharmazeutischen Verfahrenstechnik nicht übernommen worden) zu komprimieren. In seiner Patentschrift sah ROST eine Maschine mit drei nacheinander geschalteten Preßstationen vor, welche den durch Exzenter erzeugten Druck mittels Hebel auf Ober- und Unterstempel über-

trugen (141). ROSTs Verfahrenspatent zur Entlüftung des Füllgutes muß aus heutiger Sicht als wesentlicher Beitrag zur Verbesserung der Anwendung Preßkraft erzeugender Systeme auf komprimierbare Massen angesehen werden.

Dem schon vor ROST von WHITTACKER aufgegriffenen Problem der Preßgutentlüftung wandten sich speziell für die Belange der Pharmazie 1906 die Firmen F. STIELER und 1911 M. SPERBER, Berlin, zu (vgl. Anm.: 87). 1912 stellte SPERBER eine Maschine vor, mit der über eine zweistufige Kompression die Füllgutentlüftung erreicht werden sollte: über den kniehebelgetriebenen Oberstempel wurde ein Vordruck, über den exzenterbewegten Unterstempel der Hauptdruck aufgebaut (142).

Ein weiteres Problem, dessen sich die Maschinenkonstrukteure annahmen, war die Beeinflussung der Verdichtung durch die innerhalb der Matrize auftretenden Reibungsvorgänge. Für Pressen mit einseitiger Preßkraftrichtung wirkte sich der Reibungswiderstand derartig aus, daß der Druck das Material nicht gleichmäßig durchdrang, so daß das Komprimat auf der Seite des ruhenden Stempels weniger verdichtet war, als auf der Seite des vordringenden. Für Maschinen mit gegensinnig wirkendem Kraftfluß ergab sich in Abhängigkeit vom Reibungswiderstand des Preßgutes in der Matrize die gleiche Problematik: hier resultierte eine Zone geringerer Dichte in der Mitte des Komprimates. Maschinen mit Vor- und Nachpressung wiesen die besten Ergebnisse auf, obwohl auch hier Erzeugnisse mit unterschiedlichen Dichtezonen, namentlich bei mit starker Reibung in den Matrizen haftenden Massen, resultierten. Außerdem mußten die Preßlinge die Reibungskräfte, die beim Ausstoßen aus der Matrize auf sie einwirkten, überstehen. Bis um 1910 wurde den Reibungsvorgängen in der Matrize seitens der Pharmazie nicht die ihr gebührende Beachtung geschenkt, so daß die beschriebenen Mängel nicht beherrschbar waren.

Die Erfindung der Firma TIETZ & COMP., Berlin, die ihr 1911 patentiert wurde, suchte diesen Mängeln dadurch abzuhelfen, daß das Preßgut zunächst durch aufeinander zubewegte Stempel vorverdichtet wurde und sich unmittelbar darauf eine Nachpressung durch verschieden schnell, sich relativ gegeneinander bewegende Stempel anschloß. Während der Unterstempel eine stetige Aufwärtsbewegung vollführte, markierte die Bewegungsumkehr des Oberstempels die Zäsur dieser zwei-phasigen Kompression. Der Preßdruck wuchs ununterbrochen und erreichte am Schluß des zweiten Abschnittes seinen Höchstwert. Beide Phasen kompensierten gegenseitig die Nachteile, die jede für sich allein gehabt hätte (143). Mit dieser Erfindung integrierte TIETZ & COMP. die Vorteile der von JUSTICE 1894 und ALBRECHT 1882 vorgeschlagenen Stempelbewegungen in einem Gerät.

Weitere Beispiele für die Kombinationsmöglichkeit eines Hebels mit einem Druckexzenter waren die Handtablettiermaschine "Turbinota" der TURBINOTA GmbH, Berlin (144) sowie die "Aeskulap" der MASCHINENFABRIK FÜR MASSENVERPACKUNG, Berlin (145).

Es existieren zahlreiche weitere Beispiele für kombinierte Preßkraft erzeugende Systeme, wie zum Beispiel Kniehebelpressen mit hydraulischer Regelung der Preßkraft (146) oder Strangpressen mit Druckexzentern (147), die jedoch aufgrund ihrer Ferne zur Pharmazie hier nicht weiter erörtert werden sollen.

4.3.1.9 Ergebnis

1874 transponiert YOUNG mittels eines Exzenters die horizontale Drehbewegung einer Antriebswelle in eine vertikale Auf- und Abbewegung, die er dem Oberstempel mitteilt und automatisiert damit bei Tablettieranlagen die Funktion "Komprimieren". Die Preßkraft war manuell einstellbar. Die Funktion "Tablettenausstoßen" war halbautomatisiert (manuelle Rückführung des Unter-

stempels).

1876 automatisiert YOUNG den Tablettenausstoß vollständig.

1883 wird die Herstellung von Komprimaten mit weitgehend homogener Dichte durch Preßkraftübertragung auf Ober- und Unterstempel möglich (HASSE & CO.; KILLGORE).

Um 1885 Einsatz des Kniehebels zur Preßkrafterzeugung bei Maschinen mit feststehendem Matrizentisch.

1889 führen SMITH und MULFORD den selbsttätig bewegten Fülltrichter ein. Mit der Einstellbarkeit des Füllvolumens bzw. der Dosierung wird die Funktion "Füllen" automatisiert. Rüttelbewegung des Fülltrichters zur Sicherung der Preßkammerfüllung.

Um 1890 führt WHITTACKER in der Ziegelherstellung ausschließlich kraftbetriebene Exzenterpressen ein. Unterstempel saugt Schüttgutsäule aus dem Füllkasten in die Preßkammer; hohlraumfreie Füllung der Preßkammer.

1891 bietet JORDAN mit dem Rührwerk im Fülltrichter eine Alternative zu dessen Rüttelbewegung.

Um 1895 richten HENNIG & MARTIN ihre Maschinen wahlweise für Kraft- oder Handbetrieb ein.

1895 bietet ROST einen konkreten Lösungsvorschlag zum Problem der Preßgutentlüftung: die Mehrfachverdichtung.

1898 können nach DODD Füllstellung und Auswurfhöhe des Unterstempels unabhängig voneinander justiert werden.

Um 1900 werden automatische Tablettiermaschinen, maßgeblich auf Anregung der deutschen Militärverwaltung, mit Bedruckungsvor-

Zeit	max. Tablettenausstoß pro Stunde	Maschinengattung
um 1910	1000	Hebel, handbetrieben
um 1900	5000	Exzenter, handbetrieben
"	7200	Exzenter, kraftbetrieben
um 1920	8000	Exzenter, kraftbetrieben

Tabelle 6: Maximale Leistungsfähigkeit von Tablettiergeräten mit Einfachwerkzeug

richtungen angeboten. Dem bewegten Fülltrichter der Exzenterpressen wird durch den stationären eine Alternative gegenübergestellt (HOLROYD).

Um 1920 führt der Füllvorgang durch pendelnd bewegten Füllschnabel unter stationärem Fülltrichter Exzenterpressen zu hohen Leistungen (3600 - 6000 Füllungen pro Stunde).

Leistungsübersicht: vgl. Tabelle 6

4.3.2 Maschinen mit bewegtem Pressentisch

4.3.2.1 Maschinen mit getakteter vertikal-linearer Pressentischbewegung

Die Probleme, die sich speziell durch die Reibung der Preßmasse an der Matrizenwandung ergaben, wurden unter anderem auch dadurch zu beseitigen versucht, daß einerseits der Ausstoßweg für den Preßling so kurz wie möglich gehalten und andererseits der Preßkörper solange wie möglich zwischen den Stempelflächen gehalten wurde.

Einen entsprechenden Lösungsvorschlag machte 1884 H. GRUSON, Buckau-Magdeburg, dessen Presse zur Herstellung von Komprimaten sich von den bis zu dieser Zeit üblichen hauptsächlich dadurch unterschied, daß sich der Matrizentisch mit dem Unterstempel bewegte, während die Oberstempel feststanden (148).

DÜHRINGS PATENTMASCHINENGESELLSCHAFT bot 1906 eine ähnliche Lösung an, bei der gegen feststehende Unterstempel gepreßt wurde (149). Die Charakteristik beider Maschinen war dadurch gekennzeichnet, daß die die Stege der Preßlinge umschließende Matrizenwandung während des größten Teils des Hubes der bewegten Stempel in Hubrichtung mitgenommen wurde. Vorteilhafter-

weise befand sich der fertige Preßling so im oberen Teil der Preßkammer, daß der Ausstoßweg wesentlich verkürzt war und insbesondere ein durch Adhäsion an der Matrizenwandung häufig auftretendes Krummbiegen der Preßlinge verhindert werden konnte. Dadurch, daß während der Abwärtsbewegung der Matrize der Preßling zwischen Ober- und Unterstempel eingespannt blieb, wurde ein Verziehen der Tablette, wie es bei verschiedenen Materialien, zum Beispiel bei Verblendsteinen, bisher fast unvermeidlich war, vollständig beseitigt (150).

Während beide vorstehend beschriebenen Maschinen noch den Nachteil aufwiesen, nur mit fixer Dosierung arbeiten zu können, verfügte die "Presse zum Herstellen von Tabletten und Briketts" der (in der Zwischenzeit umbenannten) DÜHRING-MASCHINENGESELLSCHAFT MATTHIESEN & CO., Berlin, über eine Vorrichtung (151), mittels derer der Beginn der Abwärtsbewegung des Matrizentisches entsprechend der erforderlichen Fülltiefe für das Preßgut richtig eingestellt werden konnte (152).

So sinnreich derartige Vorrichtungen auch waren, haben sich in der Pharmazie entsprechende Maschinen dennoch nicht zum Standard entwickelt. Das mag dadurch begründet sein, daß die Leistungsfähigkeit derartiger Pressen beispielsweise im Vergleich zu den etablierten Exzentertablettieranlagen nicht konkurrenzfähig war, so daß der Nachteil dieser Maschinen, die inhomogene Dichte der Komprimate, wegen ihres relativ hohen Tablettenausstoßes pro Zeiteinheit in Kauf genommen wurde. Außerdem kompensierte diesen Mangel eine Maschinengattung, die weiter unten noch besprochen werden soll: der Rundläufer.

4.3.2.2 Maschinen mit getakteter, horizontal-linearer Pressentischbewegung

KILIAN bot ab 1928 eine Tablettenmaschine für den Kleinbetrieb

an, die als preisliche Alternative zum hohen finanziellen Aufwand der Investition für einen Rundläufer dienen und gegenüber den für diesen Bereich eingeführten Maschinen den Vorteil einer höheren Leistung aufweisen sollte.

Es handelte sich um eine Maschine für Hand-/Kraftbetrieb, bestehend aus einem Grundkörper, in dem auf einer Gleitbahn der Matrizentisch, der Ober- und Unterstempel trug, beweglich angeordnet war. Beim Vorwärtsgang brachte er die Preßkammer unter den stationären Fülltrichter, beim Rückwärtsgang in die Preßlage. Führungsschienen gaben die Stempelbewegung vor. Die Maschine war wie die Rundläufer mit Druckwalzen ausgerüstet. Durch eine Führungsschiene war auch die Auswurfbewegung des Unterstempels für das Komprimat festgelegt (153). Diese Maschine fand weder Nachahmer, noch stieß sie im Markt auf beachtenswerte Akzeptanz, so daß sie im Reigen der Maschinentypologie zur Herstellung von Komprimaten eine ausgesprochene Außenseiterposition einnahm.

4.3.2.3 Maschinen mit absatzweise, horizontal rotierend bewegtem Pressentisch

4.3.2.3.1 Preßkrafterzeugung mittels Hebel

Wohl in Anlehnung an die amerikanischen Ziegelkomprimieranlagen des frühen 19. Jahrhunderts baute der Engländer ROBERT MIDDLETON, Leeds, 1845 eine Brikettpresse mit kreisendem Formentisch, die von dem Belgier AUGUST DETOMBAY verbessert und in das Angebot dessen Firma in Marcinelle, aufgenommen wurde (vgl. Abb.: 22). Sie diente der Herstellung von Kohlebriketts und fand aufgrund ihrer dauerhaften Bauart und hoher Leistungsfähigkeit (700 - 900 Briketts zu 6,5 kg pro Stunde) weite Verbreitung.

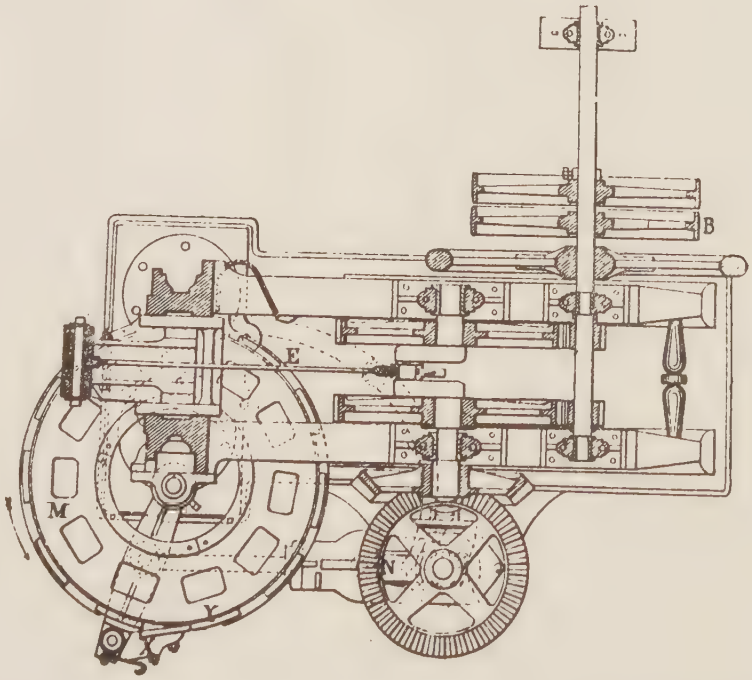


Abb. 22: Middleton-Detombay-Brikettpresse mit getakteter Drehtischbewegung, Grundriß, um 1870 (nach Franke, 1909)

Die Preßkraft von etwa 100 kg/cm² wurde mittels Kniehebel auf den Oberstempel übertragen, der die Kohlenmasse in dem Formkasten des Pressentisches gegen eine Platte als Widerlager, die die Preßkammer nach unten begrenzte, komprimierte. Der Kniehebel selbst wurde über eine Kurbelwelle bewegt. Das fertige Brikett gelangte nach dem Umsetzen des Drehtisches unter den mit dem Pressenstempel verbundenen Ausstoßstempel und wurde durch den Formkasten hindurch abwärts, beispielsweise auf ein Fließband gestoßen.

Die absatzweise Drehbewegung des Formtisches wurde durch eine Kurbelstange mit Querhebel, der mittels Schubklinke in entsprechende Einschnitte am Umfang des Drehtisches eingriff, erwirkt (154).

Im Vergleich zu anderen Komprimieranlagen war diese dadurch charakterisiert, daß zwar die Preßkraft über Veränderbarkeit eines dem Kniehebel in gestreckter Position auflastenden Gewichts eingestellt werden konnte, die Matrizenfüllung jedoch fix vorgegeben war. Enge Abhängigkeit voneinander brachte der Einsatz nur eines Stempels bzw. Stempelpaares von der Art der Drehbewegung: Maschinen, die wie die Middleton-Detombay nur mit einem Stempel arbeiteten, konnten dem Drehtisch nur eine absatzweise Drehbewegung geben, da nur während dessen Stillstandes die Verdichtung der Preßmasse möglich war.

Vergleichbar mit diesem Konstruktionskonzept war die "Ziegelstein-, Platten- und Faconpresse mit Kniehebel, Schwungrad und rotierendem Tisch", patentiert 1878 für B. SOHN und G. DRAENERT. Auch hier erfolgte die Kompression mit nur einem Stempel gegen ein feststehendes Widerlager (155).

Von den verschiedenartigen Pressen mit einseitiger Preßkraftrichtung, die in den 50er bis 80er Jahren des 19. Jahrhunderts in Frankreich, England oder Belgien eingeführt worden sind,

befand sich schon um die Jahrhundertwende nur noch eine beschränkte Anzahl, zumeist auf älteren Industrieanlagen, in Anwendung. Eines der bekanntesten Fabrikate dieser Zeit wies eine Neuerung auf, die als wegbereitend für die Entwicklung kontinuierlich rotierender Rundläufer zu werten war: die Mazeline-Presse (um 1875) (156):

Den Boden eines jeden Formloches im Drehtisch, dem kreisenden Muldentisch der Middelton-Detombay entsprechend, bildete die Oberfläche eines Stempels; mit jeder Drehbewegung des Tisches wurden die Stempel automatisch mitgeführt. Nach Füllung der Preßkammern und Kompression der Füllmasse hoben die Stempel, die auf einer schiefen Ebene geführt wurden, das fertige Komprimat in die Drehtischebene empor, von wo aus es mittels eines Schaufelarmes entfernt und auf ein Förderband gegeben wurde. Das größte Modell der Mazeline-Presse wies eine Stundenleistung von 1200 Briketts auf (157). Dieses Prinzip der Unterstempelführung auf schiefer Ebene wurde von allen Maschinen mit horizontal drehbarem Formentisch und in diesem mitgeführten Unterstempeln übernommen.

Eine wesentliche Verbesserung derartiger Maschinen war mit der Couffinhal-Presse gegen Ende der 70er Jahre des vergangenen Jahrhunderts gegeben. Für die Brikettherstellung war diese Presse, insbesondere im deutschen Raum, aufgrund ihrer baulichen Vorzüge und tadellosen Ausführung die am weitesten verbreitete. Das Patent hatte die Firma SCHÜCHTERMANN & KREMER, Dortmund, seinerzeit von der Firma BIETRIX & CIE., St. Etienne, bei der G. COUFFINHAL tätig war, erworben und nach diversen Verbesserungen seit 1881 die meisten Maschinen dieser Art gebaut. Die Couffinhal-Presse verfügte als wesentliche Neuerung über eine Vorrichtung zur beidseitig einwirkenden Preßkraft und zeigte folgende Konstruktionsmerkmale (vgl. Abb.: 23) (158):

Über eine Antriebsachse wurden zwei Kurbelscheiben in gegensin-

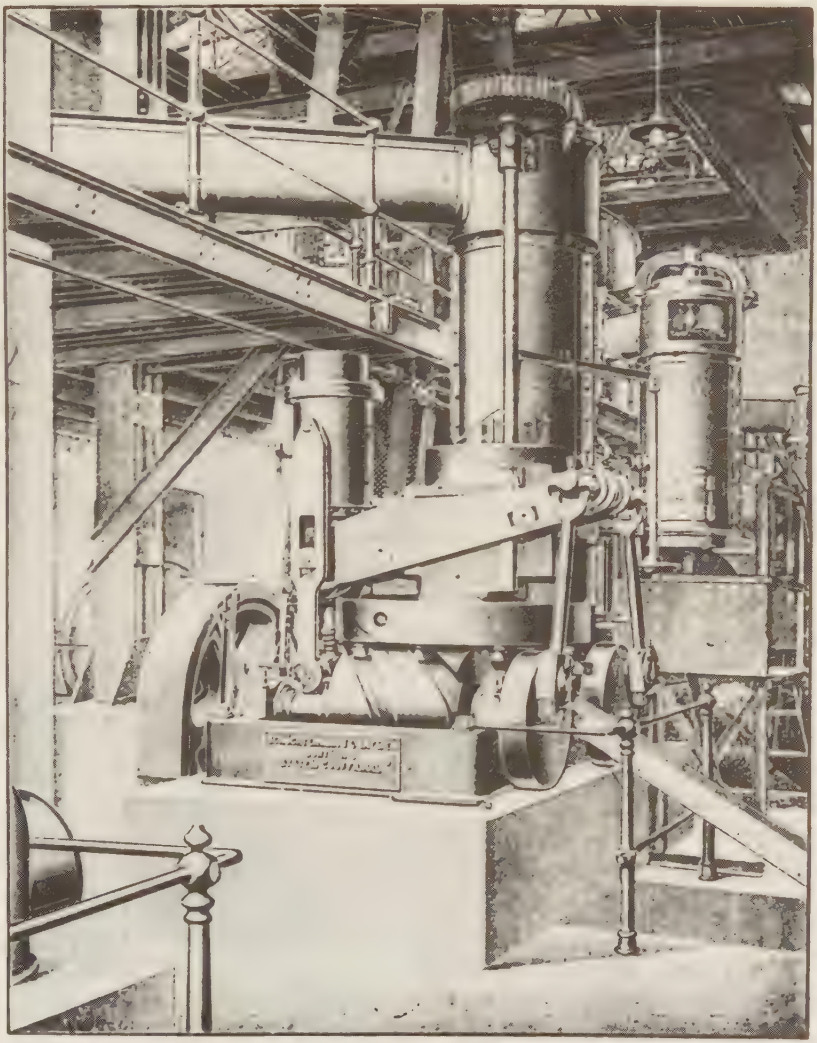


Abb. 23: Couffinhal-Brikettpresse, um 1875 (nach Franke, 1909)

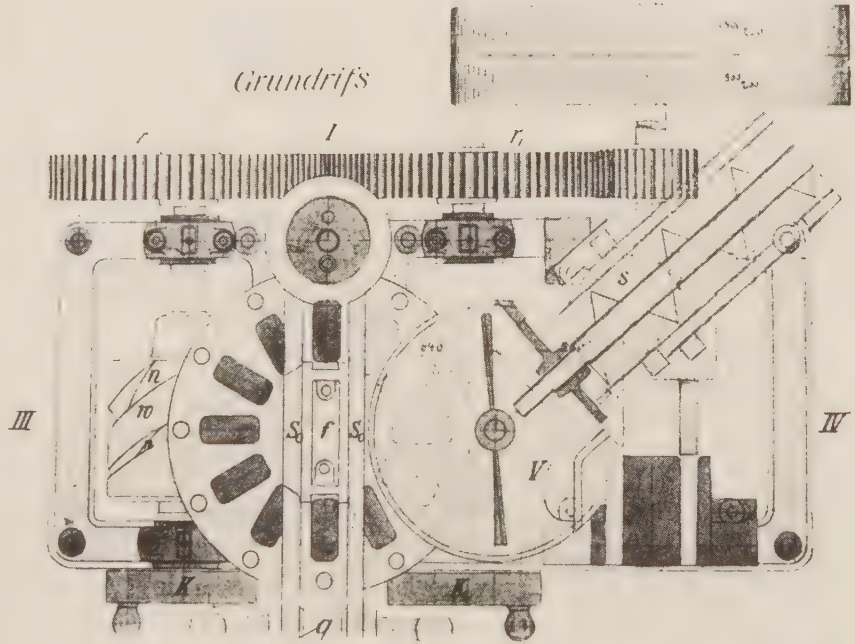


Abb. 24: Couffinhal-Brikettpresse, Grundriß, um 1875 (nach Franke 1909)

nige Bewegung versetzt, die über Lenkstangen einem besonderen Hebelsystem vermittelt wurde (vgl. Abb.: 24). Dieses Hebelsystem bestand aus einer oberen und einer unteren Doppelschwinge, an denen je ein Pressenstempel montiert war. Zwischen beiden Schwingenpaaren drehte sich die scheibenförmige Matrizenplatte auf einer festen Unterlage, die die Formlöcher nach unten, mit Ausnahme des Preßstationbereichs und der diametral entgegengesetzt angeordneten Auswurfstelle, abschloß. Der Preßdruck wurde dem Füllgut anfänglich nur vom Oberstempel mitgeteilt, sobald jedoch die Brikettmasse ihrem weiteren Zusammendrücken einen gewissen Widerstand entgegensetzte, löste das obere Schwingenpaar eine Hydraulik aus, die nun das untere empordrückte. Die fertigen Briketts blieben solange in ihrer Form, bis sie nach einer halben Umdrehung der Formenplatte unter einen Stempel gelangten, der sie nach unten ausstieß. Auf die Fläche eines 3 kg schweren Briketts wirkte eine Preßkraft von etwa 48 t ein; die Stundenleistung der meist verbreiteten 3-kg-Presse lag bei 2000 Briketts (159).

Die erste für pharmazeutische Zwecke eingesetzte Tablettiermaschine mit diskontinuierlich rotierendem Pressentisch und Hebeleinsatz zur Preßkrafterzeugung war die "Machine for Compressing Dry and Plastic Materials" des Amerikaners KILLGORE aus dem Jahre 1881 (160). Derartige Apparate wiesen als entscheidenden Nachteil eine geringe Stückleistung pro Stunde auf. Einen wesentlich größeren Ertrag sollte die Tablettiermaschine der BURROUGHS WELLCOME & CO. (1887) ermöglichen. Auch diese Tablettiermaschine arbeitete mit nur einem Stempelpaar, allerdings mit beidseitig applizierter Preßkraft. Die Hebelbewegungen wurden von einem auf der Antriebswelle montierten Exzenter gesteuert. Der Fülltrichter, der der Matrizenscheibe direkt aufsaß, verfügte über einen Rührflügel, der das Schüttgut in die Preßkammern einstrich, eine Vorrichtung, wie sie später zur sicheren Materialzufuhr bei Hochleistungsrundläufern unentbehrlich wurde. Zur Pflege und Reinigung der Preßkammern während

des Produktionsganges verfügte die Maschine über eine entsprechende Vorrichtung, so daß in stets frisch polierten Matrizen, somit unter geringem Kraft- und Reibungsverlust, komprimiert wurde (161).

Wiederum aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich stammte eine Neuerung zur Füllmengenregulierung bei umlaufendem Drehtisch. 1900 wurde für diese Maschinengruppe eine zentrale Niveauregulierung für die Führungsbahn der Unterstempel bei Ziegelpressen patentiert, mittels derer die Fülltiefe der Preßkammern jederzeit der Materialbeschaffenheit angepaßt werden konnte (162).

Es fällt insgesamt auf, daß Komprimiermaschinen dieser Gruppe in die Pharmazie kaum Eingang gefunden haben. Gründe hierfür lagen einerseits in dem vergleichsweise schwerfälligen Bau und der für pharmazeutische Zwecke unnötig hohen Preßkräfte derartiger Anlagen, andererseits in ihrer begrenzten Leistungsfähigkeit infolge ihres langsamen Ganges. Immerhin kann festgestellt werden, daß mit diesen für Brikett- und Tonwarenindustrie konzipierten Maschinen technische Neuerungen erprobt werden konnten, von denen die Entwicklung pharmazeutischer Tablettieranlagen mit rotierendem Matrizentisch in der Folgezeit ihren Nutzen ziehen konnte.

4.3.2.3.2 Preßkrafterzeugung mittels Druckexzenter

Um 1872 soll ein Mechaniker der amerikanischen Firma JOHN WYETH & BROTHER namens HENRY BOWER die erste pharmazeutisch eingesetzte Rotationstablettiermaschine konstruiert haben. Es existieren über diese Maschine keine Aufzeichnungen mehr; die Firma WYETH hatte sie sich nicht patentrechtlich schützen lassen, und eigene Dokumente oder Unterlagen sind möglicherweise bei dem Großfeuer am 10.02.1889, dem das Unternehmen vollständig zum Opfer gefallen ist, vernichtet worden (163).

Es wird jedoch vermutet, daß die Maschine, die JABEZ GILL, Philadelphia, 1879 patentiert wurde, ein verbessertes Nachfolgemodell des BOWEN'schen Prototypen war (164), so daß dessen Grundidee im folgenden beschrieben werden kann (165):

Die Tablettieranlage mit absatzweise bewegtem drehbaren Matrizentisch steuerte alle Funktionen, wie Füllen der Preßkammer, Komprimieren des Preßgutes, Ausstoßen des Komprimates, Reinigen der Matrize sowie Drehen und Arretieren des Formentisches über eine Antriebsachse. Die Füllstation war mit einem stationären Füllkasten ausgerüstet, in dem ein Rührwerk für ständige Durchmischung des Preßgutes sorgte. Bei jedem Vorschub des Drehtisches füllte ein unter Fülltrichter und über Matrizentisch bewegter Dosierschieber die Preßkammern. Die Dosierung erfolgte zwar automatisch volumetrisch, eine Vorrichtung zur Korrektur etwaiger Dosierungsungenauigkeiten war jedoch nicht vorgesehen. Füll- und Preßstation waren wie bei einer Exzentertablettiermaschine mit bewegtem Fülltrichter identisch.

Komprimiert wurde gegen einen feststehenden Unterstempel durch einen in der Mitte eines Querbalkens montierten Oberstempel mit folgendem Bewegungsablauf: Die Antriebsachse brachte mittels Zahnradvorgelege eine Welle in Gang, deren Ende einen exzentrischen Zapfen trug, der durch die Drehbewegung in seinem Exzentergehäuse, das mit zwei senkrechten Druckstangen, die ihrerseits am oberen Ende mit dem den Oberstempel führenden Querbalken verbunden waren, die vertikale Auf- und Abbewegung des Oberstempels besorgte. Die Preßkraft konnte über die Eintauchtiefe des Oberstempels in die Matrize verändert werden. Nach beendeter Verdichtungsphase bewegte er sich empor und gleichzeitig senkte sich der Unterstempel aus der Matrize ab.

Mit der folgenden Umdrehung wurde die fertige Tablette, die in der Matrize verblieb, durch einen speziellen Stößel in ein geeignetes Gefäß abwärts ausgestoßen. Dieselbe Mechanik, die

diesen Stößel in die Matrize absenkte, trieb direkt danach synchron Reinigungsbürsten in die zuvor vom Komprimat befreiten Matrizen.

Der Fördermechanismus für den Matrizentisch sah eine Sperrklinke zur Arretierung sowie eine Schubklinke zur absatzweisen Drehbewegung vor.

Eine andere Maschine mit analogem Aufbau und Funktionen wurde 1885 JOHN LUSBY, Philadelphia, patentiert. Sie wies folgende Besonderheit auf:
Für jede Bohrung im Drehtisch war ein Unterstempel vorgesehen, der sich mit seinem Hals ständig in der Matrize befand und mit seinem Schaft auf einer Führungsbahn unterschiedlichen Niveaus auflag. In seiner tiefsten Stellung wurde die Kammerfüllung vorgenommen. Direkt unter der Füllstation mußte der Unterstempel über eine höhenverstellbare Kufe gleiten (Spitze einer Schraube), so daß das Füllvolumen relativ genau eingestellt werden konnte. Über eine bloße Matrizenreinigung hinaus sah LUSBYs Maschine außerdem eine Stempelreinigung und Werkzeugschmierung vor.

Im Verlauf der fortschreitenden Umdrehung des Formentisches wurden die Unterstempel durch die schiefe Ebene, auf der sie sich bewegten, empor gehoben und mit ihnen das Komprimat, das schließlich ein Tablettenabstreifer, wenn es in der Matrizentischebene lag, wegnahm (164).

In diese Reihe gehörte auch die "Pill-Machine" zur Erzeugung von Manteltabletten, die PARKER J. NOYES, Lancaster (Vereinigte Staaten) 1897 patentiert wurde, wegen der Besonderheit der galenischen Form der Manteltablette jedoch an anderer Stelle besprochen werden soll (vgl. Kapitel 4.3.4) (167).

Vor dem Hintergrund des Entwicklungsstandes, der mit LUSBYs

Maschine 1885 für Tablettieranlagen mit absatzweise bewegtem Matrizentisch gegeben war, kann die von DÜHRING & KRÄMER, Berlin (1897), nicht mehr als fortschrittlich angesehen werden: Sie arbeitete lediglich mit einem Oberstempel gegen ein Widerlager, die Dosierung war nur fix vorgegeben (168).

4.3.2.3.3 Preßkrafterzeugung mittels Schraubenspindel

Das erste Patent für eine Tablettieranlage mit absatzweise rotierendem Matrizentisch wurde McFERRAN 1874 gewährt (vgl. Abb.: 25). Die Annahme, McFERRAN habe wesentliche Anregungen zu seiner Erfindung von den damals eingesetzten Patronenfüllanlagen bezogen (169), muß insofern relativiert werden, als die schon seit 1845 bekannten Maschinen mit absatzweise rotierendem Formentisch beispielsweise der Kohlenindustrie ebenfalls Vorbild gewesen sein konnten. McFERRANs Konstruktion besaß folgenden Aufbau:

Einer drehbaren Matrizenscheibe war ein stationärer Fülltrichter derart aufgesetzt, daß mit jedem Drehtakt der Scheibe eine Matrizenbohrung genau unter die untere Öffnung des Fülltrichters gelangte. Ein Stößel, der sich in der Hülse des im Fülltrichter eingebauten Rührwerks auf und ab bewegte, drückte jeweils eine Portion des Füllgutes in die Matrizenkammer, von der eine jede nach unten durch einen Unterstempel abgeschlossen war. Mit zwei Drehabsätzen der Scheibe gelangte die gefüllte Matrize unter den Pressenstempel, dessen vertikale Bewegung durch eine Schraubenspindel, an deren unterem Ende er montiert war, bewirkt wurde.

Die Schraubenspindel wurde durch zwei Zahnräder, die den beiden Enden der Antriebswelle aufgesetzt waren, bewegt. Diese wiesen einen unterbrochenen Zahnkranz auf. Über eine Kupplung wurde jeweils das linke oder rechte Zahnrad mit dem Kegelzahnrad der

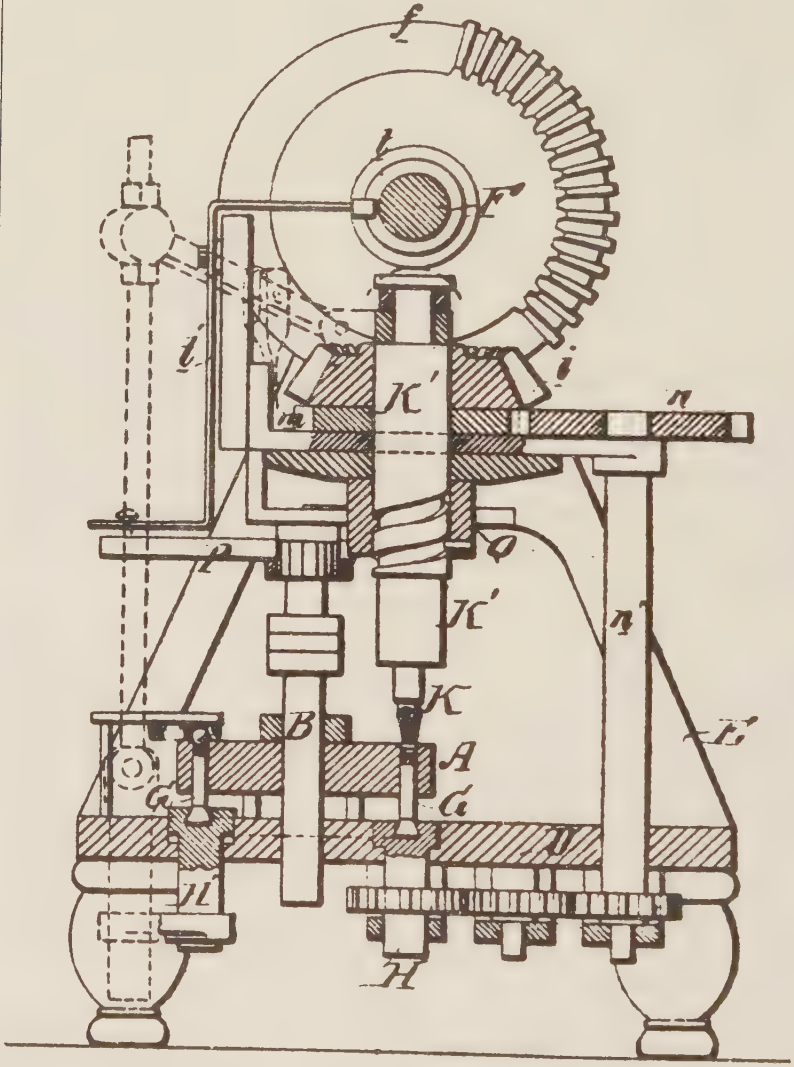


Abb. 25: McFerrans Tablettiermaschine, 1874 (United States Patent, Nr.: 152 666)

Spindel in Kontakt gebracht, so daß diese einen hin- und hergehenden Drehsinn erhielt. Infolgedessen schraubte sich die Spindel jeweils empor oder bei gegensinniger Bewegung wieder herab. Nach jeder Kompression wurde das Formrad um einen Matrizenabstand vorbewegt. Im Ausstoßbereich griff ein Hebel unter den Unterstempel und hob Stempel und Komprimat soweit empor, daß ein Tablettenabstreifer das Erzeugnis erfassen und vom Matrizentisch entfernen konnte.

Die Unterstempel wurden auf einem horizontalen Niveau geführt. Während die kaum älteren Pressen von MAZELINE & CO. ebenfalls so eingerichtet waren, daß sich in jeder Matrizenbohrung ein Unterstempel befand (170), wurden sie bei diesen jedoch auf einer schiefen Ebene geführt, so daß es für den Komprimatausstoß keiner zusätzlichen Hebelmechanismen bedurfte. Im Vergleich dazu konnte hinsichtlich des Arrangements der Unterstempel und der ihnen mitgeteilten Bewegung bei McFERRANs Maschine nicht von einem Fortschritt gesprochen werden. McFERRAN ließ diesen Aspekt in seiner Patentschrift unberührt (171).

Ob sich McFERRANs Maschine in der Praxis nicht bewährt hatte, läßt sich heute nicht mehr rekonstruieren, sie erfuhr jedenfalls keine Beachtung.

4.3.2.3.4 Preßkrafterzeugung mittels Kurvenscheibe

GILL wurde 1881 eine Maschine mit diskontinuierlich bewegtem Matrizentisch patentiert, die weniger Erwähnung verdient, weil sie alle Funktionen vermittels eines Arrangements von Kurvenscheiben und Hebeln steuerte, sondern weil sie als erste für pharmazeutische Zwecke konstruierte Anlage dieser Art die Preßkraft gleichermaßen auf Ober- und Unterstempel übertrug (172).

4.3.2.3.5 Preßkrafterzeugung mittels Gewicht

Für die erste Maschine, die zur Erzeugung von Manteltabletten diente (sie soll an anderer Stelle ausführlicher besprochen werden, vgl. Kapitel 4.3.4), war zur Kompression ein durch eine Nocke ausgelöster Hammerschlag vorgesehen (173).

4.3.2.3.6 Preßkrafterzeugung mittels glattem Rotationskörper

Die Entwicklung von Pressen dieser Gruppe, insbesondere für pharmazeutische Zwecke, fand ihre bisher höchste Stufe in der Tablettenpresse für Kleinbetrieb, die der SCHERING-KAHLBAUM AG, Berlin, 1930 patentiert wurde (174). Die Erfindung ersetzte die hin- und hergehende Tischbewegung des KILIANschen Modells (vgl. Kapitel 4.3.2.2) durch eine um eine Füllstelle pendelnde, so daß bei vereinfachter Bauart eine höhere Leistung resultierte: Die Stempel passierten rechts und links von der Füllstelle je eine Preßstation. Die Art der Preßkrafterzeugung mittels Druckwalzen, die wesentlich von KILIAN beeinflußt wurde (vgl. Kapitel 4.3.2.5), ist in diese Erfindung integriert worden wie auch die Zwangsführung der Stempel durch Führungsschienen. Die Maschine war mit zwei Stempelpaaren ausgerüstet, so daß bei jedem Hin- und Hergang des Matrizentisches eines der Stempelpaare in die Füll-, Press- und Ausstoßstellung kam.

4.3.2.4 Maschinen mit absatzweise, vertikal rotierendem Pressentisch

Das bekannteste Beispiel für diese Maschinengattung ist die Brikettpresse der YEADON & CO., Leeds, mit revolverartig bewegtem, vertikal gestelltem Pressentisch und durch Hebel erzeugte Preßkraft (175). Die Bauweise derartiger Pressen hat diejenige pharmazeutisch eingesetzter nicht beeinflußt, so daß sie an

dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden soll (176).

4.3.2.5 Maschinen mit kontinuierlich, horizontal rotierendem Pressentisch

Wie in den vorangehenden Kapiteln gezeigt werden konnte, war es um die Jahrhundertwende sowohl dem Apotheker als auch dem industriellen pharmazeutischen Unternehmer möglich, Tabletten einerseits in kleinster Stückzahl, andererseits im Maßstab der Massenproduktion maschinell zu produzieren. Während für den überschaubaren Rezepturbedarf des Apothekers, der sich vernünftigerweise für eine Maschine mit geringerer Leistungsfähigkeit entschied, entsprechende Komprimieranlagen in vielfältiger Zahl angeboten wurden, standen für die industrielle Massenfertigung noch keine Fabrikate mit zufriedenstellender Leistungsfähigkeit zur Verfügung. Zwar konnte dieser Nachteil dadurch kompensiert werden, daß mehrere Maschinen zur Erzeugung des gleichen Produktes parallel geschaltet wurden, jedoch war mit diesem Vorgehen auch eine erhebliche Investition nötig, von den Folgekosten für Reparaturen und Personal pro Maschine ganz abgesehen.

Die gut eingeführten Exzentertablettiermaschinen gaben in Abhängigkeit von der Art eventuell eingesetzten Mehrfachpreßwerkzeugs über einen bestimmten Grenzbereich hinaus nicht mehr an Leistung ab. Leistungsbegrenzend wirkte sich entscheidend der Füllvorgang aus, da von ihm wesentlich die Dosiergenauigkeit abhängig war. Wenn auch die Forderung nach stets gleichem Füllvolumen durch genaue Justierung der Höhenlage des Unterstempels rein maschinell erfüllbar war, führte dennoch die immer noch ungleichmäßige Füllung des Preßraumes zu starken Abweichungen vom angestrebten Tablettengewicht. Technische Hilfen (besondere Gestaltung des Fülltrichters, Einbau eines Rührwerkes) und die pharmazeutische Kunstfertigkeit (Granula-

tion des Rohstoffgemisches) suchten nach Verbesserungen: Die Maßnahmen verfolgten das Ziel, die Fließfähigkeit des Preßgutes zu erhöhen.

Das Konstruktionsprinzip der Exzentertablettiermaschinen würde selbst unter Beachtung derartiger Maßnahmen eine hohe Füllzahl pro Zeiteinheit nur bei ideal gleichmäßiger Granulierung erlauben. Die stets vorhandene Unregelmäßigkeit der Korngröße jedoch sowie die durch den stoßweise arbeitenden Trichter hervorgerufenen starken Erschütterungen verhinderten eine wesentliche Steigerung der Zahl gleichmäßiger Füllungen. Aus diesem Grund verrichteten derartige Maschinen lediglich 900 - 2100 Füllungen in der Stunde. Eine Ausnahme bildete die KILIANsche Kniehebel-Rollenpresse mit 3000 Füllungen (vgl. Kapitel 4.3.1.5.2.2). Die Maschinen von STOKES und COLTON mit feststehendem Matrizentisch und stationärem Fülltrichter erreichten eine Steigerung der Leistung dadurch, daß einem Schnabel am unteren Ende des Trichters, der dem Matrizentisch plan auflag, eine pendelnde Bewegung verliehen wurde. Da der eigentliche Trichter ruhig stand, konnte für ausreichendes Mischen gesorgt werden, und mit dem Verschwinden der Empfindlichkeit gegenüber den Ungleichmäßigkeiten des Granulates war die Anzahl der Füllungen bei diesen Maschinen auf 6000 pro Stunde erhöhbar (177).

Unbefriedigende Ergebnisse wegen der bei Exzentertablettieranlagen vorherrschenden einseitig applizierten Preßkraft verlangten bei einer Ausweitung des Marktes oral-fester Arzneimittel in Tablettenform vom Konstrukteur die Entwicklung einer Maschine etwa folgender Charakteristik:
- hoher Tablettenausstoß pro Stunde,
- kontinuierlicher Betrieb,
- einstellbares Füllvolumen/Dosiergenauigkeit,
- Preßkraftübertragung beidseitig auf Ober- und Unterstempel (Abrieb- und Bruchfestigkeit der Preßlinge),
- Einstellbarkeit der Preßkraft,

- motorgetriebene Maschine,
- geringe Zahl an Bedienungspersonal,
- verschleißfreie Funktion.

Die technische Lösung für eine solche ideale Maschine war selbstverständlich nicht die blitzartige Erfindung eines Einzelnen, sondern stellte sich aus heutiger Sicht als konsequente Entwicklung über einen Jahrzehnte währenden Zeitraum dar, die allerdings eine gewisse zeitliche Dichte um die Jahrhundertwende aufwies, an deren Ende der Tablettenrundläufer bzw. in dessen perfektionierter Version der Hochleistungsrundläufer steht.

Als Basis für die Entwicklung müssen Maschinen vom Typ der Brikettpressen mit horizontalem Drehtisch, wie sie seit 1845 in Abwandlung der Presse von MIDDLETON bekannt waren, angesehen werden. Diese Pressen wiesen zwar nur eine absatzweise, diskontinuierliche Drehbewegung auf, waren von schwerfälligem Bau und für pharmazeutische Zwecke wenig zufriedenstellender Leistungsfähigkeit, verfügten andererseits aber bereits über Unterstempel für jede Preßkammer, die durch Kurvenbahnen nach Art der schiefen Ebene infolge der Drehbewegung des Tisches unterschiedliche Höhenniveaus einnehmen konnten. Damit wurden automatische Dosierung und Ausstoß sehr früh zur Selbstverständlichkeit.

Um derartigen Maschinen eine hohe Leistungsfähigkeit zu geben, mußte die getaktete Drehbewegung in eine kontinuierliche verwandelt werden. Haupthindernis war, daß die bisher verwendeten Systeme zur Preßkrafterzeugung für Maschinen mit getakteter Drehbewegung ohne Unterbrechung der Formtischbewegung nicht eingesetzt werden konnten. Die Frage lautete also:
Wie konnte auf das Preßgut die zu seiner Verdichtung erforderliche Preßkraft ausgeübt werden, ohne die Rotation des Tisches unterbrechen zu müssen.

4.3.2.5.1 Preßkrafterzeugung mittels eines glatten Rotationskörpers

Den entscheidenden Ansatz zur Problemlösung machten A. ALLEMAND und J. FLEURY, Paris, 1879 mit ihren Neuerungen an Maschinen zur Herstellung von Mauerziegeln, Durchbindern, Blöcken und ähnlich geformten künstlichen Steinen. Ihre Konstruktion bestand aus einem Rad, das in seiner Peripherie im gleichen Abstand zueinander mit rechtwinkligen Öffnungen zur Aufnahme der Preßmasse versehen war. In gewisser Entfernung zum oberhalb des Rades an einem beliebigen Punkt angebrachten Fülltrichter wurde, nachdem die Formkammer die Füllstelle passiert hatte, die eingegebene Masse durch eine konische Druckwalze verdichtet. Der erforderliche Druck wurde vermittels Federn auf die Achse der Druckrollen übertragen. Komprimiert wurde gegen den Widerstand einer Bodenplatte, mit der jede Preßform ausgestattet war. Die wie Unterstempel eingesetzten Bodenplatten lagerten auf Laufrollen, so daß ihnen die Drehbewegung des ebenfalls auf Rollen gelagerten Pressentisches ohne besondere Reibungsverluste mitgeteilt werden konnte.

Die auf Ziegelsteinformat verdichtete Preßmasse wurde anschließend bei fortgesetzter Drehung des Rades eine nach der anderen ausgestoßen, indem den beweglichen Böden einer jeden Form durch entsprechend gestaltete Führungsschienen zum geeigneten Moment eine aufwärtsgehende bzw. abwärts gerichtete Bewegung gegeben wurde. Während einer Umdrehung des Rades vollzog sich also aufeinanderfolgend für jede Form der Füllvorgang, das Verdichten der Preßmasse und schließlich das Ausheben des Komprimates aus der Matrize und zwar, abweichend von an und für sich bekannten Maschinen mit drehbarem Formentisch, zum ersten Mal bei ununterbrochener Bewegung des Drehtisches (vgl. Abb.: 26) (178).

Während bei der Maschine von ALLEMAND und FLEURY die Preßkraft

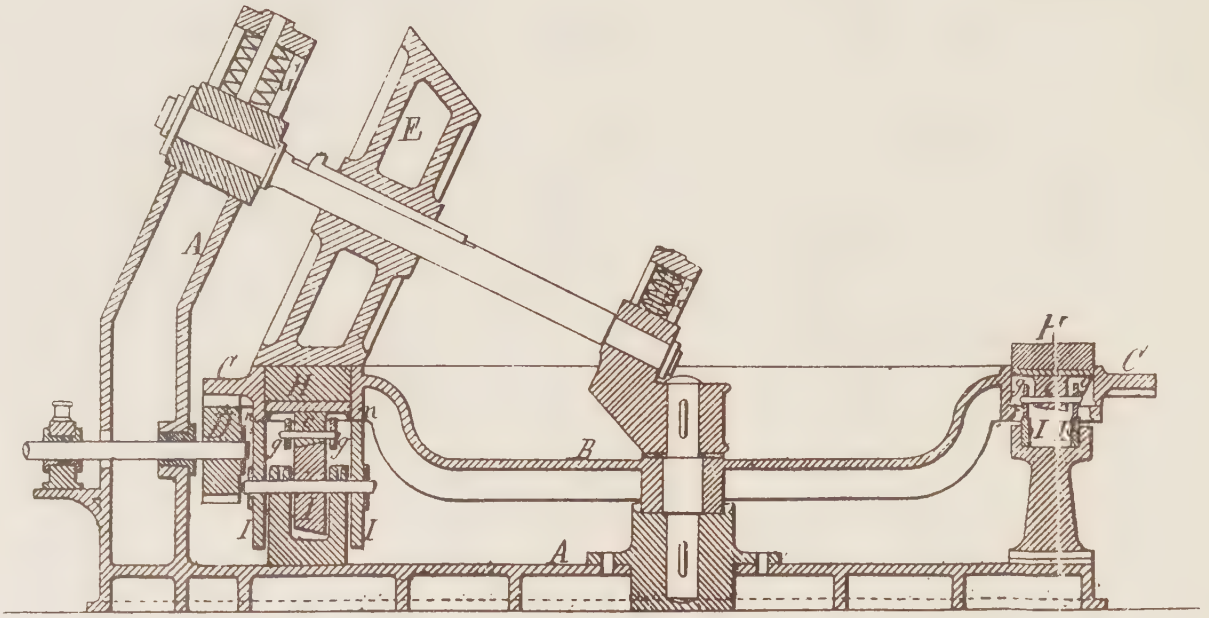


Abb. 26: Ziegelsteinpresse mit kontinuierlich bewegtem Drehtisch von Allemand und Fleury, 1879 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 7 238)

auf das Füllgut nur einseitig von oben gegen den Widerstand des Unterstempels ausgeübt wurde, entwickelte der Amerikaner J. KAUFHOLZ, Cleveland, 1898 eine Ziegelmaschine, die den Kammerinhalt bei kontinuierlichem Lauf des Drehtisches von oben und unten unter Druck setzte. Unter anderem wies seine Maschine folgende Neuerung auf: Die Führungsschiene, auf dem die Unterstempel glitten, war im Bereich der Komprimierstation unterbrochen. Hier führte der Drehtisch den Unterstempel über eine Druckwalze, die diesen zur Herbeiführung der Preßkraft anhob (vgl. Abb.: 27). Gleichzeitig tauchte von oben ein pendelnd aufgehängter Stempel in den von der Fülltrichterkante glattgestrichenen Preßraum, so daß die Kompression von zwei Seiten vollzogen wurde (179).

Im wesentlichen unterschied sich von dieser Presse die zwei Jahre darauf veröffentlichte Entwicklung KILIANs dadurch, daß sowohl der Unterstempel, als auch der Oberstempel gleichzeitig zwischen zwei in der Höhenrichtung verstellbar gelagerten und senkrecht übereinander angeordneten Walzen (Walzenpaar) geführt wurden, um unter möglichster Vermeidung gleitender Reibung einen hohen Preßdruck erzielen zu können (vgl. Abb.: 28) (180). Wegen der Bedeutung, die dieser Entwicklungsschritt für den weiteren Bau von Tablettenrundläufern hatte, sei der Arbeitsvorgang dieser Komprimiermaschine nachfolgend, orientiert an der Abbildung, wiedergegeben:

Durch eine nicht näher charakterisierte Vorrichtung wird das Preßgut in die Bohrungen der Matrizen -n- gebracht. Zweckmäßig wird die Materialzuführung an der Seite der Kurvenscheibe -q- erfolgen, welche die höchste Stellung der Oberstempelträger -p- bedingt. Über die Schnecke -d- wird der Matrizenscheibe -g- eine Drehbewegung vermittelt. Es werden so nacheinander alle Matrizenöffnungen gefüllt, wobei die Unterstempel auf dem Absatz -m'- der feststehenden Scheibe -m- gleiten und die Zapfen -p^2- der Oberstempelträger -p- an der Kurvenscheibe -q- entlang

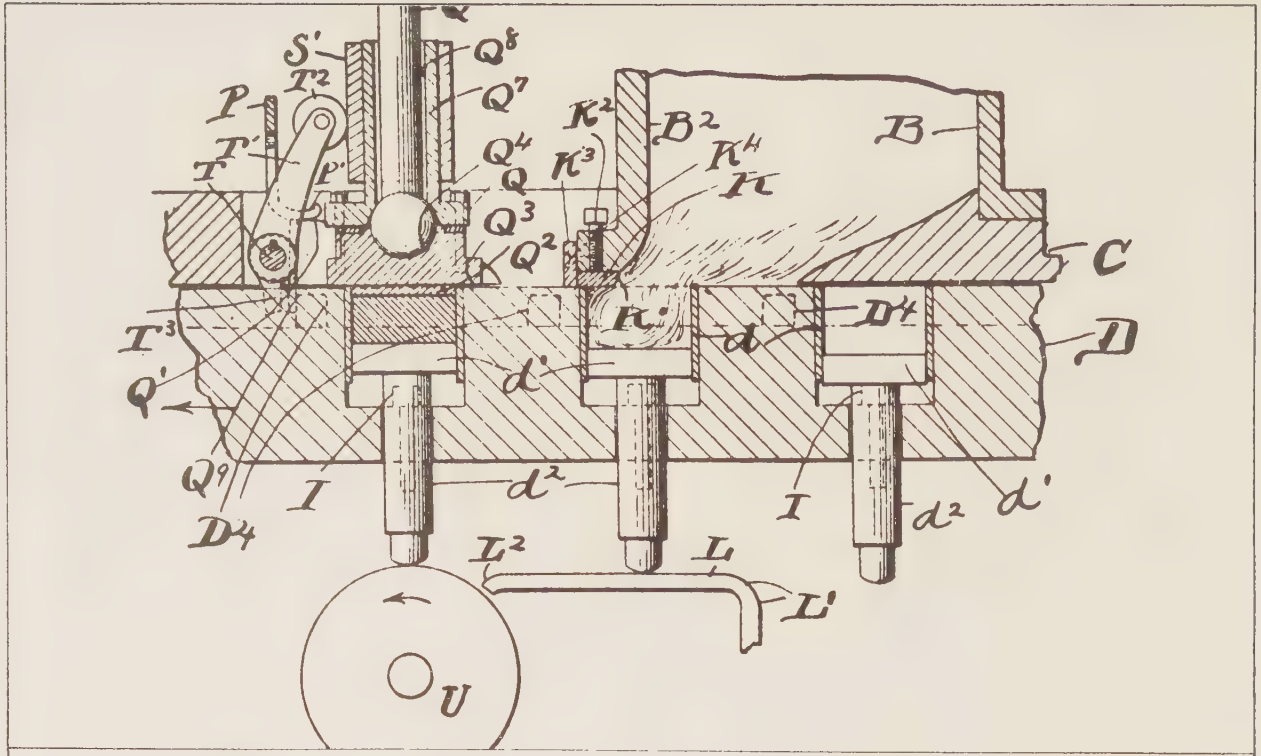


Abb. 27: Unterstempelsteuerung mittels Führungsschiene und Druckwalze in der Brikettpresse von Kaufholz, 1898 (United States Patent, Nr.: 607 856)

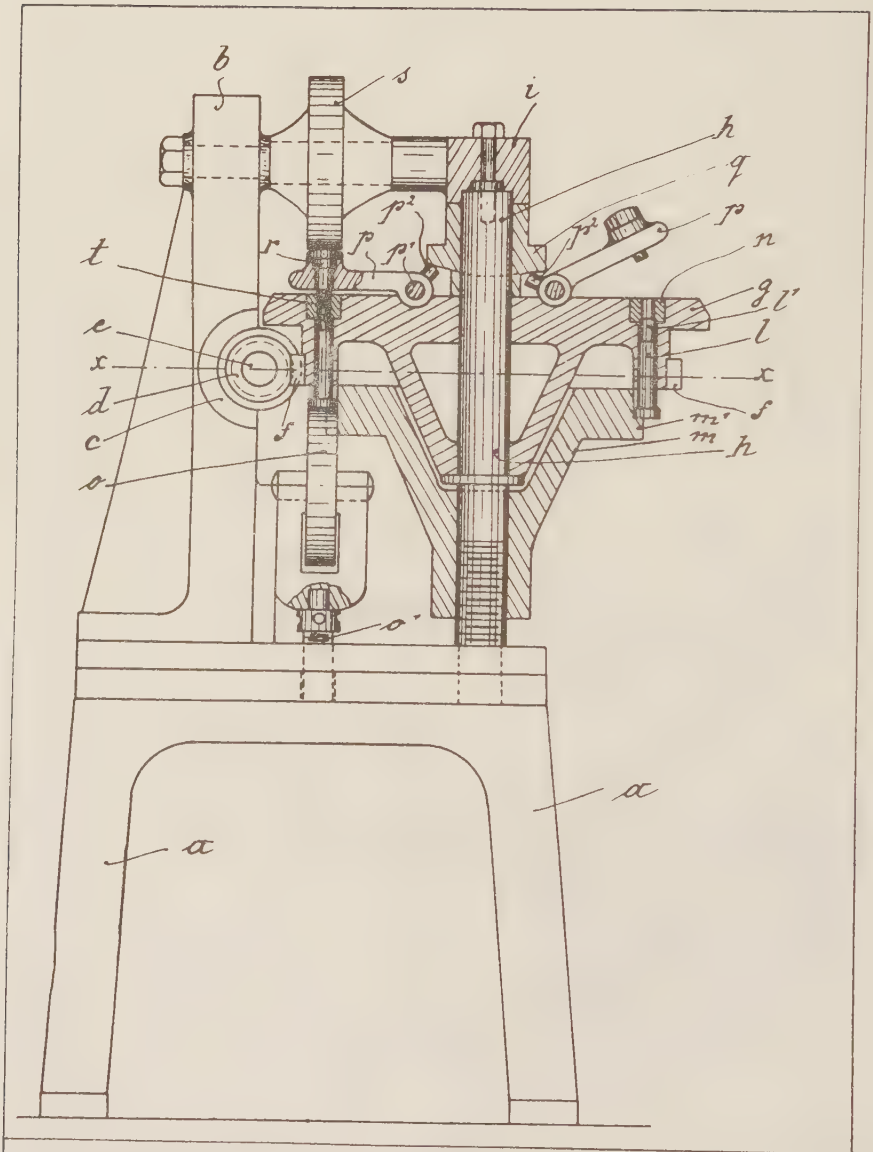


Abb. 28: Rundläufer mit Druckwalzenpaar der Firma Kilian, 1900
(Deutsches Reichspatent, Nr.: 120 903)

geführt werden. Zum Zwecke der Verdichtung des Preßgutes gelangt der Unterstempel auf den Umfang der Walze -o- und der Oberstempel unter die Walze -s-. Das gleichzeitige Einwirken des Walzenpaares auf Unter- und Oberstempel charakterisiert das Wesen der KILIANschen Erfindung. Infolge Weiterdrehung der Scheibe -g- wird der Unterstempel durch die Druckwalze -o- emporgehoben, gleichzeitig der Oberstempel durch die Walze -s- in die Matrizenbohrung hineingedrückt, so daß zwischen den beiden Stempelflächen das Komprimat erzeugt wird (181). Sobald die Stempel den Scheitelpunkt der Walzen überschritten haben, gehen sie in die Ausgangsstellung zurück, indem der Unterstempel durch eine in der Abbildung nicht gezeigte, an der Scheibe -m- oder dem Absatz -m'- angebrachte Führungsschiene, welche bei der Rotation des Drehtisches hinter den Kopf des Unterstempels faßt und ihn hierbei gewissermaßen herabzieht, zwangsgeführt wird, während der Oberstempel durch Einwirken der Kurvenscheibe -q- auf die Zapfen -p^2- des Oberstempelträgers letzteren empordrückt.

Das fertige Erzeugnis befindet sich nach der Preßstation noch in der Matrize und wird aus dieser einfach dadurch herausgestoßen, daß der Unterstempel, bevor er durch den vorstehend beschriebenen Vorgang herabgezogen wird, über eine zweite Walze gleitet und dabei eine nochmalige Aufwärtsbewegung erfährt (ohne daß ihr der Oberstempel entgegenwirkt). Gegen einen feststehenden Abstreifer schiebt sich das Komprimat vom rotierenden Pressentisch weg, der Unterstempel nimmt, wie beschrieben, seine Ausgangsstellung auf dem Absatz -m'- ein und der Vorgang kann sich wiederholen. Für das Stempelpaar jeder Matrize vollzieht sich dieser Ablauf kontinuierlich nacheinander.

Um über die Einstellung der Unterstempel das Füllvolumen genau regulieren zu können, war die Scheibe -m- in der Vertikalen der Achse -h- verstellbar angeordnet und konnte in jede gewünschte Lage gebracht werden.

Damit der Preßdruck, der bei diesen Maschinen im Gegensatz beispielsweise zu Exzentertablettiermaschinen schon nicht mehr schlagartig einsetzte, noch abgestufter auf das Preßgut einwirken konnte, schlug KILIAN in einem Zusatzpatent vor, anstelle eines einzelnen Walzenpaares deren mehrere stufenweise gelagert so anzuordnen, daß die Stempel bei jedesmaligem Durchgang durch die Walzenpaare einander um einen gewissen Betrag genähert würden, bis nach der Passage durch das am engsten gelagerte Walzenpaar die endgültige Pressung erzielt würde (182).

KILIAN hatte dieses Prinzip bei seinen Brikettierpressen standardmäßig realisiert, so beispielsweise bei dem "Original-Doppelpresser" Typ III A und III B. Sie ermöglichten die Herstellung von Komprimaten mit 85 mm und 125 mm Durchmesser und waren mit 10, 15 oder 20 Stempelpaaren sowie zwei bis drei Druckwalzenpaaren ausgerüstet. Die Preßkraft der einzelnen Walzenpaare war unabhängig voneinander einstellbar, so daß der Druck stufenweise bis zum erwünschten Enddruck erhöht werden konnte (183).

Die Abbildung 29 zeigt die automatische Komprimiermaschine "Original-Doppelpresser III B" von der Tablettenablaufseite, die Abbildung 30 von der Antriebsseite. Es handelte sich hier um eine der stärksten Typen innerhalb dieser Maschinenserie KILIANs. Die III B wurde mit Matrizenbohrungen von 125 mm Durchmesser und mit 10 bzw. 15 Stempelpaaren angeboten. Ihre Leistung wurde mit 6000 Preßlingen pro Stunde angegeben. Die feststehende Fülleinrichtung konnte mit Rührflügeln, Rührwalzen, Zuführungsschnecken und dergleichen, je nach Beschaffenheit des Preßgutes, eingerichtet werden, so daß eine genaue und gleichmäßige Dosierung gewährleistet war (184).

Eine der ersten Fabrikate, die interessierten Kreisen zum Kauf angeboten wurde, war 1903 die Rotationstablettiermaschine von ALLEN & HANBURY (185). Gegenüber der KILIANschen Entwicklung

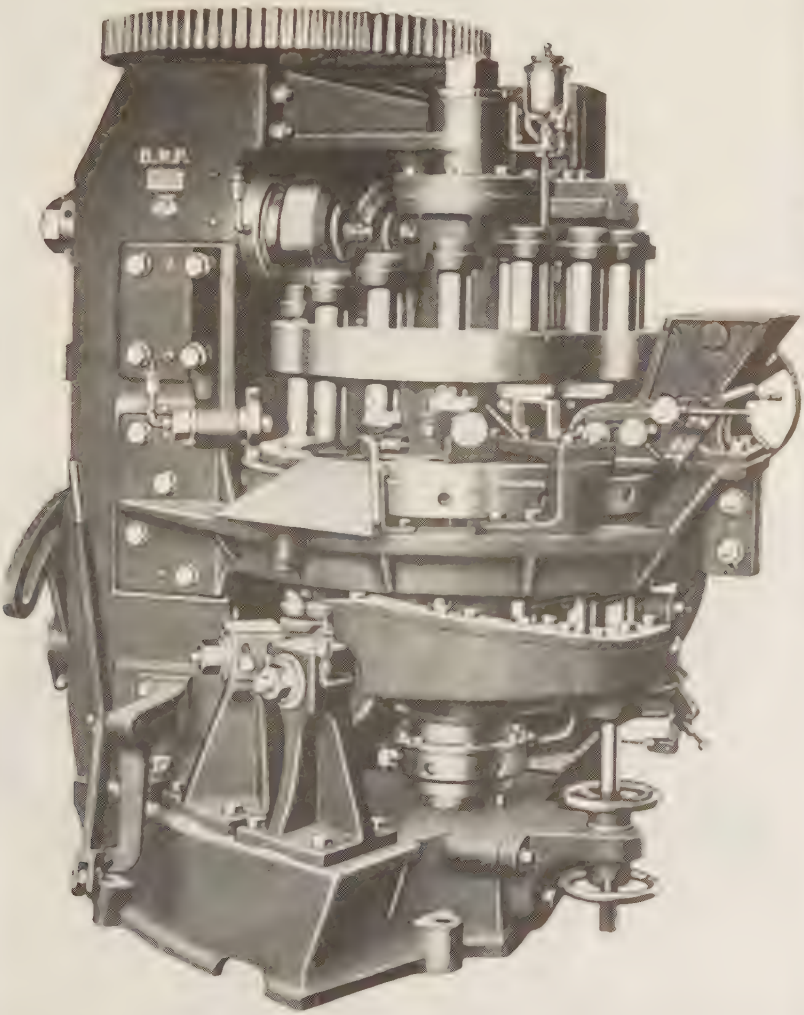


Abb. 29: Original-Doppelpresser Typ "III B" der Firma Kilian, Tablettenablaufseite (Firmenprospekt, um 1915)

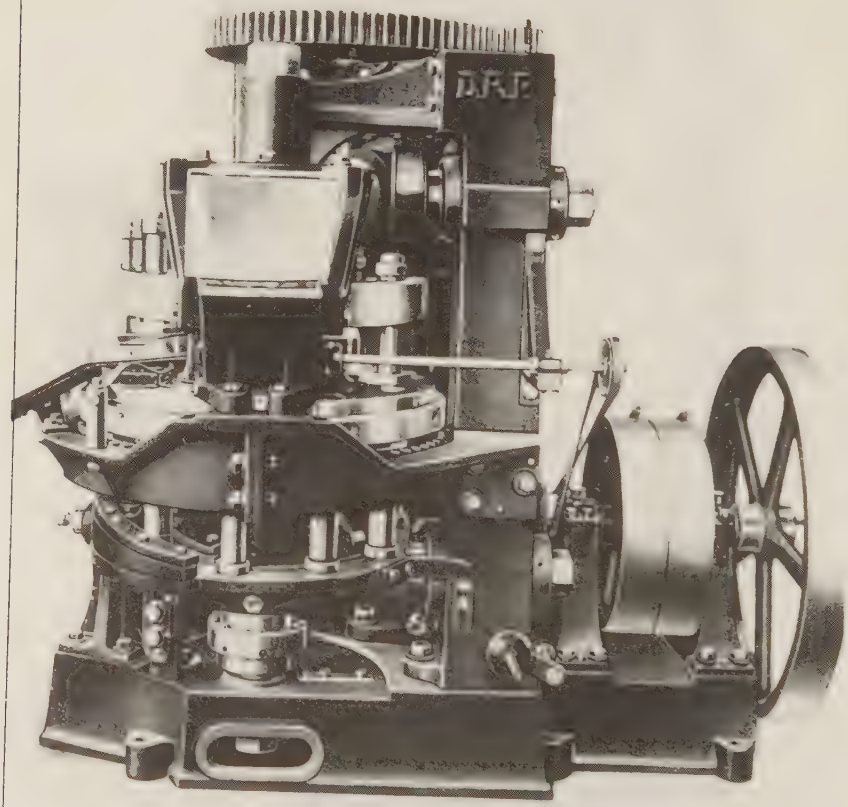


Abb. 30: Original-Doppelpresser Typ "III B" der Firma Kilian, Antriebsseite (Firmenprospekt, um 1915)

wies diese den Nachteil auf, daß die Preßkraft nur einseitig auf die Oberstempel übertragen wurde. Wie ALLEMAND und FLEURY benutzte die Maschine konische Druckwalzen. Da bei der Preßstation die Unterstempel ihr Widerlager nur in ihrer Führungsbahn fanden, dürfte der Betrieb nur unter entsprechenden Verschleißerscheinungen an der Führungsbahn der Unterstempel möglich gewesen sein. Dieser Maschine wurde die für damalige Verhältnisse zweifellos hohe Leistung von 10.000 Tabletten pro Stunde (bei Verwendung von zwei Füll- und Preßstationen) zugeschrieben (186).

KILIAN hatte in dieser Zeit die technische Ausführung derartiger Komprimieranlagen inclusive seiner eigenen Entwicklung analysiert und kam zu folgendem Ergebnis:

> "Die bisherigen Pressen mit rotierendem Formtisch arbeiteten entweder derart, daß sie die Unterstempel achsial mit den Preßformen führten und die Oberstempel an Hebeln verlagerten, die durch eine Kurvenbahn geführt wurden und an der Preßstelle zwischen Walzen gelangten, wobei sie in der Hauptsache nur Widerlager für die Wirkung der Unterstempel waren, oder es wurden die Oberstempel durch eine mit dem drehbaren Formtisch mitumlaufende Führung dauernd konachsial mit den zugehörigen Preßformen gehalten, ähnlich wie die Unterstempel, wurden dann aber an der Preßstelle durch die Kurvenbahn selbst bedient.
>
> Beide Ausführungen weisen Nachteile auf. Die Maschinen der ersten Art waren nicht imstande, Klemmungen zu vermeiden, da ja die Preßstempel sich in einem Kreisbogen bewegten, und da gerade für das Pressen von pulverförmigem Material außerordentlich genaues Arbeiten erforderlich ist, so waren selbst die kleinsten Abweichungen von der Kurve schädlich. Außerdem machten sich die kleinsten Fehler der Kurvenbahn, die fast nie zu vermeiden sind, infolge der Übertragung durch die als Hebel wirkenden Greifer äußerst störend bemerkbar. Diese Kurvenbah-

nen, die an sich ja von kleiner Ausführung waren, erleiden starke Abnutzungen, d.h. es arbeitet eine solche Maschine sehr bald unter ungünstigeren Verhältnissen. Die Mängel, die die Kurvenbahn besitzt, weisen ebenfalls die Maschinen der zweiten Art auf, und es ist klar ersichtlich, daß, wenn einmal Abnutzungen eingetreten sind, und bei den hohen Kräften, die aufzuwenden sind, ist es nicht möglich, Abnutzungen zu vermeiden, sehr bald und sehr häufig ein Zeitpunkt eintritt, wo die Maschine reparaturbedürftig wird. Eine solche Reparatur ist erstens zeitraubend, zweitens sehr schwierig auszuführen, wenn die nötige Genauigkeit erreicht werden soll, infolgedessen ist die Reparatur teuer."(187)

Um diesen Nachteilen wirksam zu begegnen, schuf KILIAN eine Presse mit drehbarem Formtisch (vgl. Abb.: 31), durch deren mitumlaufende Führung die Oberstempel dauernd konachsial zu den zugehörigen Preßformen gehalten wurden. Die Anlage war dadurch gekennzeichnet, daß eine an sich bekannte, die Oberstempel in ihrer Höhenlage beeinflußende obere Kurvenbahn an den Stellen, an welchen gepreßt wurde, unterbrochen war und dort senkrecht verstellbare Druckwalzen griffen, die die Oberstempel rasch niederdrückten, wobei gleichzeitig in bekannter Weise mittels einer unteren Druckwalze die Unterstempel hochgedrückt wurden. Anschließend hob eine Zunge in der Kurvenbahn die Oberstempel aus der Matrize wieder heraus.

An und für sich war die Benutzung von Druckwalzenpaaren nicht neu, KILIAN selbst hatte sie eingeführt, aber ihre Anwendung in Verbindung mit einer derartigen Kurvenbahn, die es ermöglichte, die Stempelpaare dauernd konachsial zu führen, war eine Neuerung. Es wurde hierdurch der Kurvenbahn die mechanische Belastung (vgl. Maschine von ALLEN & HANBURY) abgenommen, d. h. vermieden, daß sie schädlichen Abnutzungen ausgesetzt war. Abbildung 32 zeigt eine solche Maschine, wie sie von KILIAN in den Handel gebracht worden ist (188).

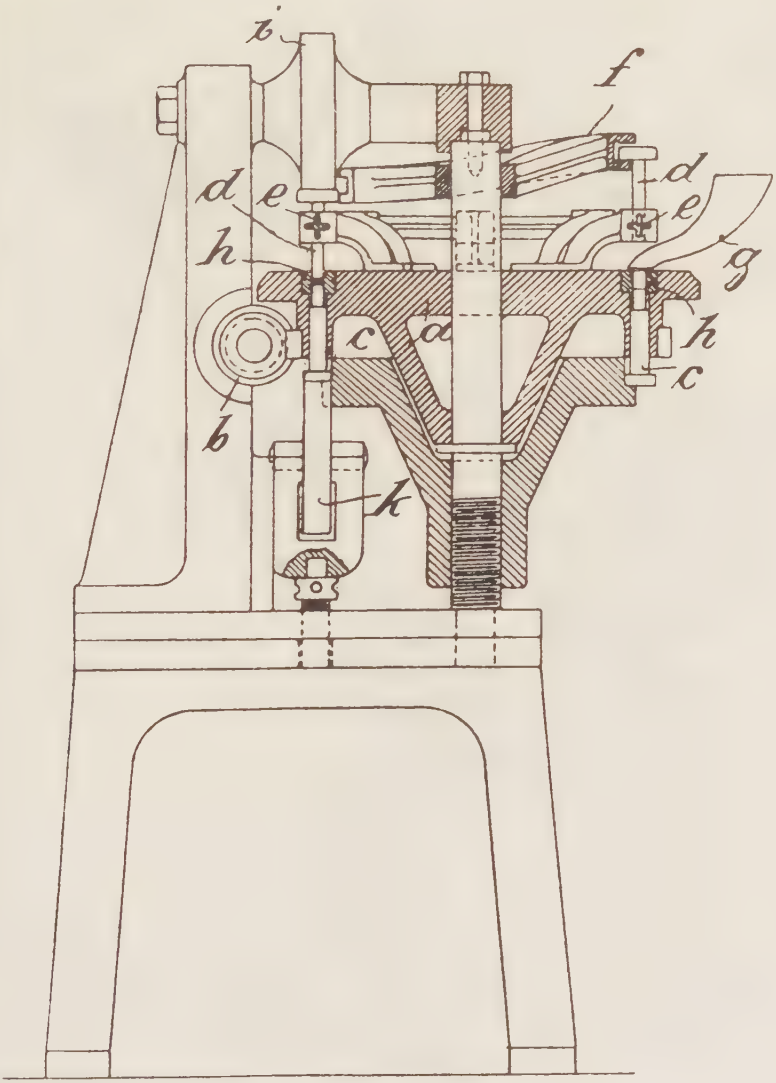


Abb. 31: Runoläufer mit konachsial geführten Ober- und Unterstempeln der Firma Kilian, 1904 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 160 550)

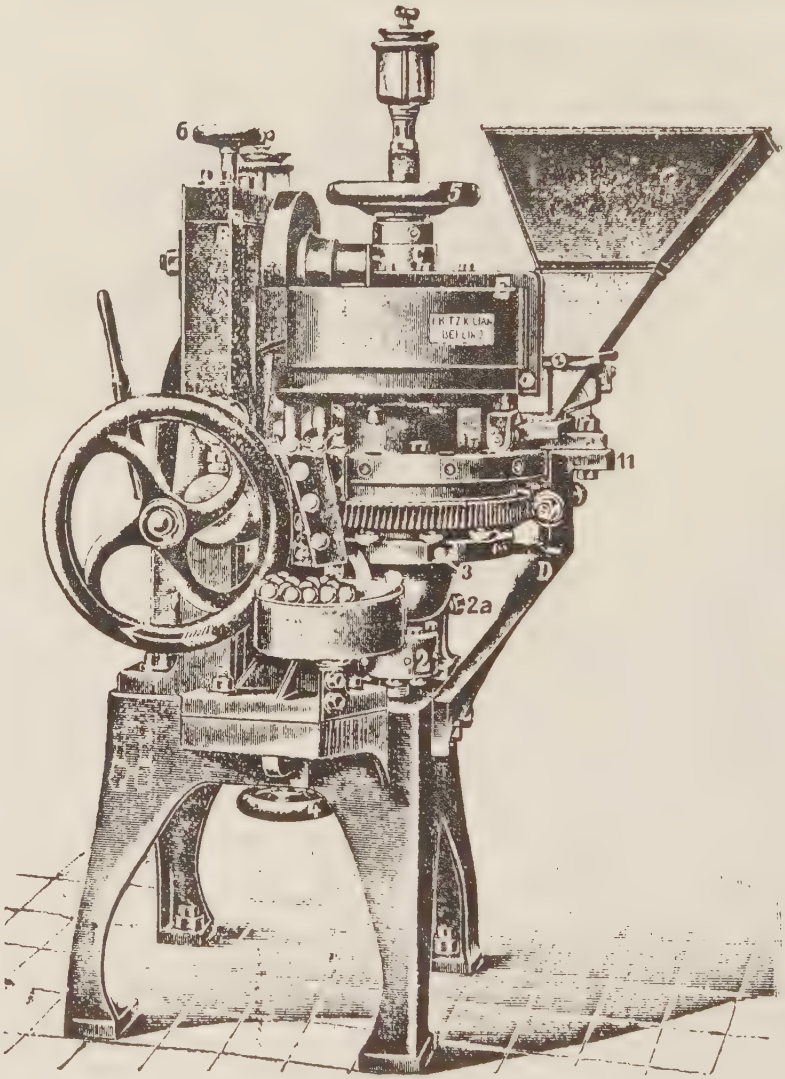


Abb. 32: Spezialmaschine für Naphthalinkugeln, Original-Doppelpresser der Firma Kilian (Pharmaz. Ztg., 1904)

Eine weitere Verbesserungsmöglichkeit sah KILIAN in der Verstellbarkeit der Druckwalzenpaare. Bei den früheren Modellen wurde jede der beiden Walzen separat durch Bedienung einer Schraube verstellt. Das hatte für die Unterwalze schwerfällige und teuere Konstruktionen zur Folge. Außerdem konnte dem Arbeiter, der die Maschine bediente, kein genauer Aufschluß darüber gegeben werden, um welchen Betrag er die Walzen verstellt hatte. Ein weiterer Nachteil lag darin, daß eine Schraube, besonders nach längerer Benutzungsdauer, immer einen toten Gang aufweist, wodurch die Ungenauigkeiten erhöht wurden.

Diese Nachteile umging KILIAN dadurch, daß er die Druckwalzen in ihrem Tragständer in Exzentern lagerte. Da er vorgesehen hatte, beide durch eine Kupplung miteinander zu verbinden, genügte es, wenn der Arbeiter einen der beiden Exzenter verstellte: der andere wurde dann automatisch im selben Maß verstellt. Mittels eines Zeigers, der auf der Exzenterachse montiert war und auf einer Skala spielte, die konzentrisch zur Exzentermitte angebracht war, wurde der Arbeiter in die Lage versetzt, den jeweiligen Betrag der Preßkraftänderung genau bestimmen zu können (189).

Eine weitere Verbesserung an diesen Maschinen nahm KILIAN hinsichtlich der Zwangsführung der Oberstempel vor, die bis zu diesem Zeitpunkt (um 1918) stark verschleißanfällig war. Ursprünglich wurden die Oberstempel durch über den Matrizentisch angebrachte Kurvenschienen bewegt, gegen die sie mit ihren Köpfen anliefen. Die Hubschienen beeinträchtigten nicht nur das Arbeitsfeld des Formtisches, sondern sie litten wegen ihres ungünstigen Angriffs durch den Kopf der Oberstempel unter starker Abnutzung. Zur Beseitigung dieser Erscheinungen sind Doppelführung und Rollenführung vorgeschlagen und ausgeführt worden. Erstere verkomplizierte jedoch den Aufbau oberhalb des Formentisches und die Rollenführung schwächte den Stempelschaft oder bedingte große Stempelköpfe und ausladenden Aufbau.

KILIAN umging diese Problematik dadurch, daß er die Oberstempelbewegung nicht mehr direkt sondern indirekt durch Verbindungsstangen steuerte, die ihre Bewegung ihrerseits durch eine Kurvenscheibe vermittelt bekamen, die unterhalb der Arbeitsfläche verlegt war (190).

Auf der Basis derartiger Maschinen entwickelte KILIAN Mehrschicht- und Manteltablettieranlagen, die in einem separaten Kapitel (vgl. Kapitel 4.3.4) besprochen werden sollen.

Die wohl bekannteste Rotationstablettieranlage KILIANs der frühen Jahre war wohl die wahlweise für Hand- oder Kraftbetrieb eingerichtete Maschine mit der Bezeichnung "Heinzelmännchen". Sie wies zwar die vorstehend beschriebenen Eigenschaften derartiger Konstruktionen auf (mit Ausnahme der verbesserten Einstellvorrichtungen für die Preßkraft sowie der verschleißfreien Führung der Oberstempel), zeigte aber doch infolge des extrem kleinen Durchmessers des Drehtisches und des dadurch bedingten steilen Kurvenlaufes der Oberstempel einen verhältnismäßig unruhigen Lauf (191). Die Maschine wurde in zwei Ausführungen gebaut: entweder mit drei Stempelpaaren für Tabletten bis zu einem Durchmesser von 15 mm bzw. einem Gewicht von 1,o g oder mit sechs Stempelpaaren zur Herstellung von Tabletten bis zu einem Durchmesser von 9 mm bzw. einem Gewicht von 0,25 g. Bei 3 Stempelpaaren lag ihre Leistung, abhängig von der Größe der Tabletten, zwischen 1500 - 4000 Tabletten pro Stunde (192).

In einem Kostenvoranschlag an die FARBENFABRIKEN VORM. FRIEDERICH BAYER & CO., Leverkusen, vom 18.8.1911 wurde das Modell "Heinzelmännchen" wie folgt angepriesen:

> "Letztere besitzt den nicht zu unterschätzenden Vorteil, mit erprobten Sicherheitsvorrichtungen ausgerüstet zu sein, vermöge welcher Brüche von Stempeln, Defekte etc., welche bei Konkurrenzfabrikaten, die an meine schwere Fabrikate nicht im Ent-

ferntesten heranreichen, sich ereignen, bei sachgemasser Behandlung nicht vorkommen können.

Die Bedienungsweise der Heinzelmannchen-Maschine ist die denkbar einfachste. Die bedienende Person hat nur nötig, den Füllschuh mit dem erforderlichen Material zu beschicken, während das Fullen der Matrizen, Pressen und Weitertransportieren der fertigen Tabletten in einen untergesetzten Behälter oder Verpackungstisch alles von der Maschine selbsttätig besorgt wird."(193)

Von den größeren Rotationstablettieranlagen aus dem Angebot KILIANs wurde für pharmazeutische Zwecke am häufigsten der "Original-Doppelpresser Typ I S" eingesetzt (194). Die Maschine lieferte Tabletten bis zum Durchmesser von 24 mm. Der Drehtisch lief mit 16 - 20 Umdrehungen pro Minute und leistete bei 20 Stempelpaaren 19.200 - 24.000 Tabletten pro Stunde (195).

Noch starker und stabiler konstruiert war der "Original-Doppelpresser Typ II" (vgl. Abb.: 33). Diese Maschine wurde eingesetzt für Komprimate von einem Durchmesser bis 70 mm oder rechteckiger Form bis 55 x 60 mm Grundfläche und war lieferbar mit 10, 15 oder 20 Stempelpaaren. Im Unterschied zu den schweren Tablettieranlagen der Größe III waren diese Maschinen nur mit einem Druckwalzenpaar ausgerüstet. Je nach Menge und Art des Preßgutes leisteten sie 2000 - 6000 Preßlinge pro Stunde (196).

Ihr Nachfolgemodell wurde in den 30er Jahren der "Original-Doppelpresser Typ N I S". Er wurde in zwei Varianten angeboten, der N I S mit 20 Stempelpaaren und Tablettengröße bis zu 20 mm sowie der N I S/B mit 10 Stempelpaaren und Tablettengröße bis zu 35 mm Durchmesser. Ihre Leistung wurde mit 25.000 bzw. 12.500 Tabletten pro Stunde bei Einfach-Werkzeug angegeben und konnte durch Einbau von 2-, 3- oder 4-fach Preßwerkzeug erhöht

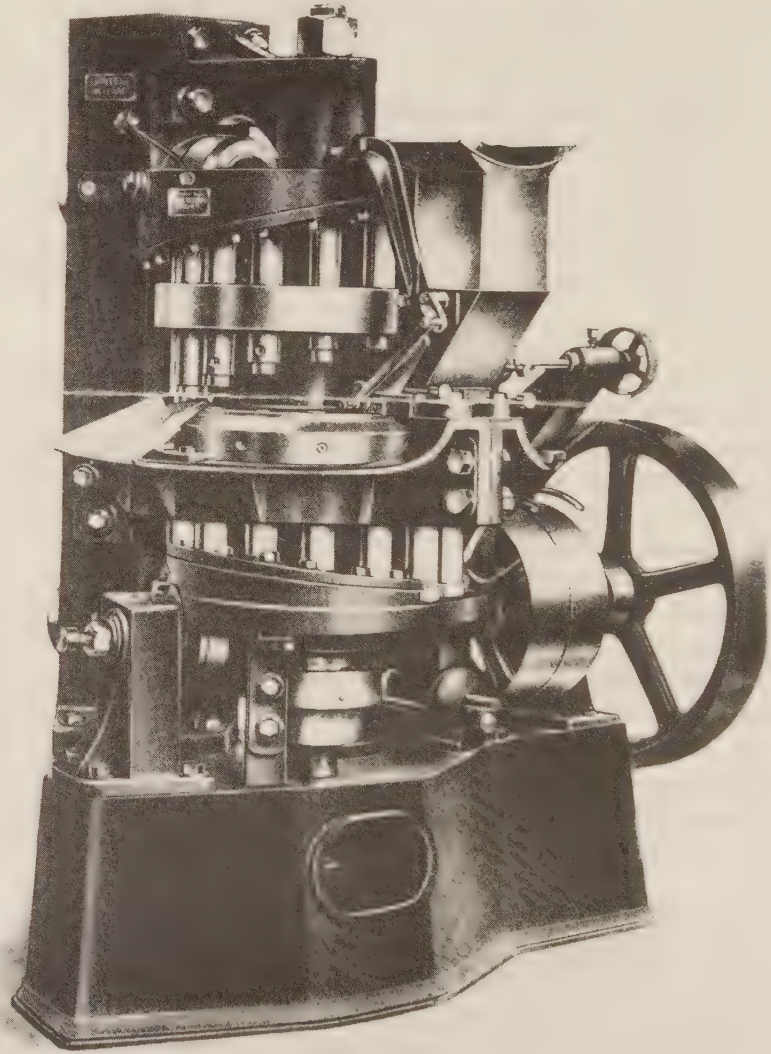


Abb. 33: Original-Doppelpresser, Größe II, der Firma Kilian (Firmenprospekt, um 1915)

werden (197).

Um 1930 wurden erheblich leistungsstärkere Tablettieranlagen bekannt. So beschrieben G. und J. ARENDS 1938 eine doppelseitig arbeitende automatische Komprimiermaschine von KILIAN, die je nach Tablettengröße und -gewicht sowie Beschaffenheit des Preßgutes stündlich 50.000 bis 120.000 Tabletten lieferte. Der jeweils angewandte Preßdruck war ablesbar und konnte, wie übrigens auch das Füllvolumen, während des Betriebs reguliert werden. Die Maschine verfügte über eine automatische Überdrucksicherheitsvorrichtung. Die Autoren gaben zwar keine Typenbezeichnung an, es kann jedoch mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die beschriebene Anlage der DPID-Reihe zuzuordnen ist (198).

Mit der Kilian I S war von den ausländischen Tablettenpressen die Rotationstablettenmaschine "No. 3" von COLTON vergleichbar. Sie war für Tabletten bis zu einem Durchmesser von 22 mm konzipiert und leistete bei Einsatz von 16 Stempelpaaren 21.000 Tabletten in der Stunde. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem KILIANschen Bauprinzip bestand in der einfacheren Anordnung der Oberstempel, die den komplizierten Aufbau, wie er bei KILIAN-Modellen nötig war, entbehrlich machte (199). Nachteilig wirkte sich jedoch aus, daß die Füllvorrichtung technisch bei weitem nicht so vollkommen ausgelegt war, so daß die Maschinen auf schwierige Preßmassen nicht so gutmütig reagierten, wie die KILIANschen Tablettieranlagen (vgl. Abb.: 34) (200).

Durch eine etwa dreimal so hohe Leistung wie die KILIAN- oder COLTON-Pressen zeichneten sich die Maschinen von STOKES aus. Trotz hoher Leistung soll ihr Lauf absolut ruhig und stoßfrei gewesen sein. Einen wesentlichen Beitrag dazu leistete die für sie besonders charakteristische Anwendung eines Sicherheitsgewichtes, welches Überdruck ausgleichen sollte (201). Die bekanntesten Komprimieranlagen von STOKES mit rotierendem Matri-

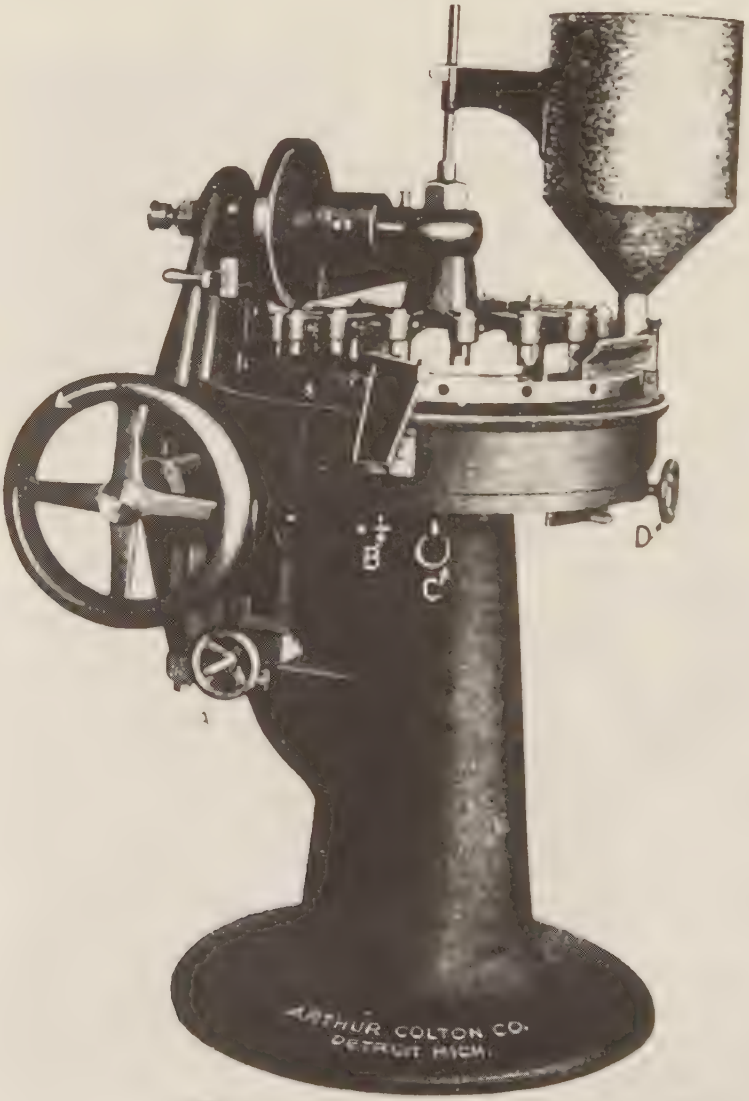


Abb. 34: Tabletten-Rundläufer Typ "No. 3" der Firma Colton, um 1930 (Firmenprospekt, 1945)

Typ	Tabletten-durchmesser in mm	Stempel-paare	Leistung in Tabl./Stunde
B	3 - 15	16	24.000 - 30.000
BB	3 - 8	27, 33	60.000 - 90.000
D	9 - 25	16	21.000
DD	15 - 34	21, 23, 25	30.000 - 42.000

Tabelle 7: Kennzahlen einiger Tablettieranlagen der Stokes Machine Co. aus den 20er Jahren

zentisch aus den 20er Jahren sind in Tabelle 7 zusammengestellt (202).

Das Sicherheitsgewicht wurde bei den Folgemodellen der 30er Jahre durch ein Hebelsystem ersetzt; an der grundsätzlichen Bauweise hat sich wenig geändert (203).

Ein Teil der bis Ende der 20er Jahre eingesetzten Tablettiermaschinen mit rundlaufendem Matrizentisch war mit starren, im Gehäuse angeordneten Druckwalzen ausgerüstet, die auf ein Ansteigen des Preßdruckes über die Drucklastgrenze der Maschine hinaus nicht ausweichend reagieren konnten, womit der Nachteil des Maschinenbruches an den Stellen des geringsten Widerstandes verbunden war (Beispiele waren die I S von KILIAN oder der Rotationstablettierer "No. 3" von COLTON). Dieses Konstruktionsmerkmal setzte der Erhöhung der Umdrehungszahl des Matrizentisches eine gewisse Grenze.

Zur Erzielung einer Druckregulierung ist versucht worden, die Druckrollen über Anwendung verschiebbarer schwerer Gewichte mit mehrfacher Hebelübersetzung nachgiebig zu lagern. Diese Einrichtung hat sich jedoch, insbesondere wenn Wert auf eine hohe Umdrehungszahl des Matrizentisches gelegt wurde, nicht bewährt, da das notwendigerweise schwere Hebelsystem den schnellen Bewegungen der Stempel nicht zu folgen in der Lage war (Beispiele: STOKES Rundläufer der Typenreihen B und D). Auch einfache Abfederungsvorrichtungen führten nicht zu befriedigenden Ergebnissen.

Basierend auf der Erkenntnis, daß auch bei schnellster Bewegung des Matrizentisches ein nachgiebiger Ausgleich unterschiedlicher Druckhöhen möglich ist, wenn für eine vertikale Verschiebbarkeit der Druckrollen gesorgt wird, verband 1930 die Firma F. HORN GmbH, Worms, die Druckwalzen gegenüberliegender Preßstationen konachsial mit einem Druckbalken, der seinerseits durch

eine federnd gelagerte Spindel gegen das Pressengehäuse gedrückt wurde. Mit Hilfe der Spindel, die eine vertikale Verschiebung der Druckrollen ermöglichte, konnte die Druckrollenposition in eine bestimmte Stellung zum Matrizentisch gebracht werden. Da diese Stellvorrichtung gegen die Wirkung einer entsprechend starken Feder betätigt werden mußte, sobald die Druckrollen vom Matrizentisch wegbewegt wurden, war der auf die Tablettenmasse einwirkende Kraftbetrag nach oben begrenzbar. Bei seiner Überschreitung dagegen war die Druckrolle je nach dem Kräfteverhältnis zwischen Feder- und Preßkraft befähigt, auszuweichen.

> "Tablettenpressen, welche mit derartig gefederten Einstellvorrichtungen ausgerüstet sind, übertreffen die bisher bekannten Konstruktionen nicht nur bezüglich ihrer Anpassungsfähigkeit an wechselnde Betriebsbedingungen, sondern sind auch erheblich widerstandsfähiger, obwohl sie durch den Fortfall einer Mitbelastung des Gehäuses bei Druckwechsel u. dgl., eine wesentlich geringere Rücksichtnahme auf das Material für die Gehäusekonstruktionen verlangen."(204)

Die ersten Maschinen, die tatsächlich als Hochleistungsrundläufer anzusprechen sind, kamen erst Ende der 50er Jahre auf den Markt. Als Beispiele seien die Typenserie N R D von KILIAN (205), die Ultra-High-Speed Tablettenpresse mit den Typenbezeichnungen 233, 241 und 249 von COLTON (206) oder die Hanseat R24/N von W. FETTE, Hamburg (207) genannt.

4.3.2.5.2 Preßkrafterzeugung mittels Führungsbahnen

Nur der Vollständigkeit halber seien die Maschinen erwähnt, die sich bei kontinuierlich bewegtem Drehtisch zur Preßkrafterzeugung lediglich der schiefen Ebene, auf der die Stempel infolge der Rotation des Tisches auf- und abbewegt wurden, bedienten.

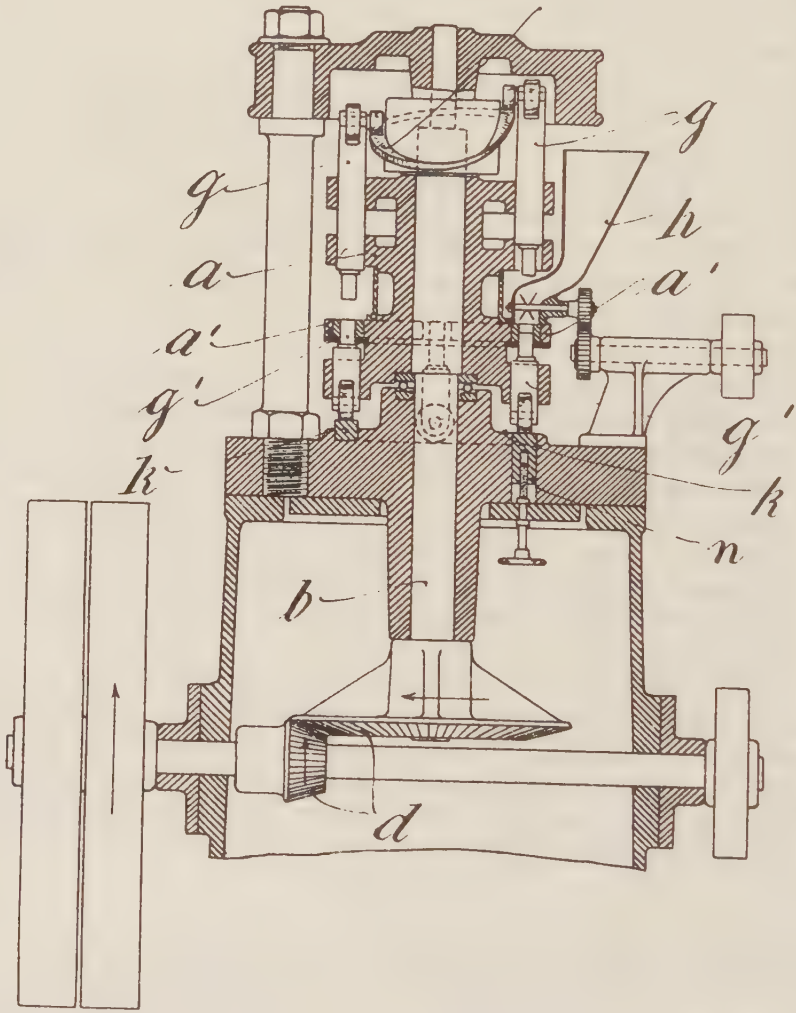


Abb. 35: Preßkrafterzeugung mittels Führungsbahn bei einem Rundläufer der Firma Hennig & Martin, 1903 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 158 023)

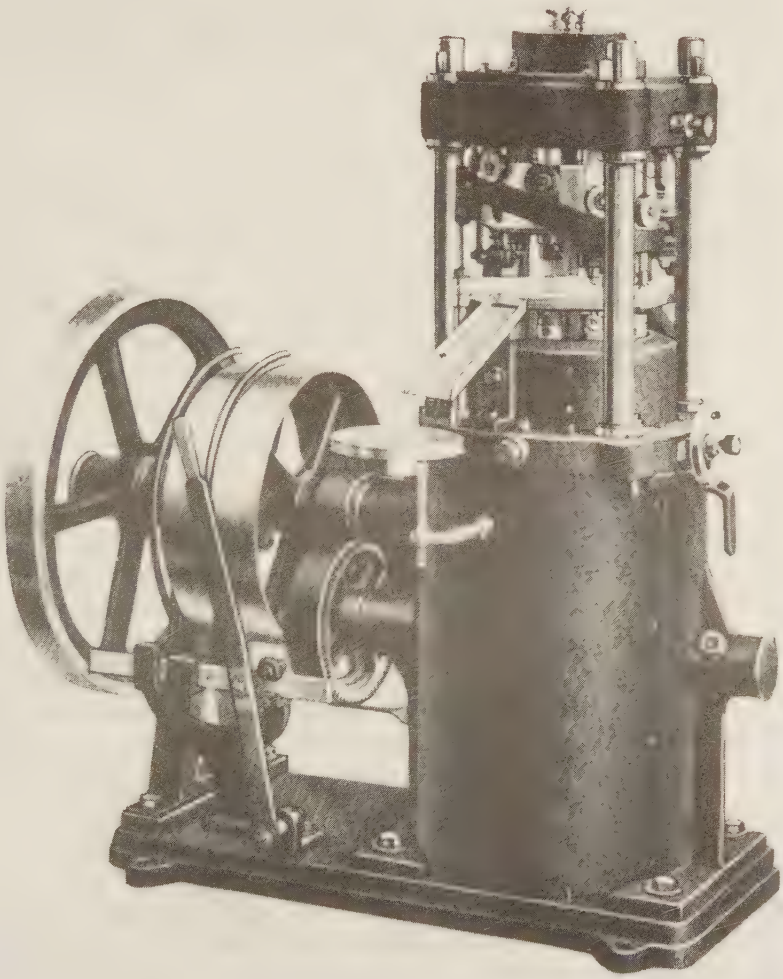


Abb. 36: Automatische Komprimiermaschine Modell VII der Firma Hennig & Martin (Firmenprospekt, um 1930)

Aufgrund ihres Hauptnachteils des Materialverschleißes an Stempelschäften und Führungsbahn insbesondere im Bereich der Preßstation konnten sich derartige Maschinen gegenüber denjenigen mit Druckwalzen ausgerüsteten nicht durchsetzen. Entsprechend benötigte ihre Entwicklungsphase eine nur kurze Zeitspanne von etwa 20 bis 30 Jahren.

1890 stellte R. KNICKERBOCKER, Chicago, eine Maschine mit in rotierenden Scheiben angeordneten Unter- und Oberstempeln zur Herstellung von Ziegeln vor. KNICKERBOCKERs Erfindung kommt deswegen besondere Bedeutung zu, weil er als erster synchron zur Unterstempelbewegung mit Hilfe eines speziellen Schubrandes Oberstempel ständig konachsial zu den Matrizenbohrungen führen konnte. Im Bereich der Preßstation wurden die Oberstempel gegen die Unterstempel abgesenkt. Zur Vermeidung unnötigen Kraftverlustes durch Gleitreibung waren Unter- und Oberstempelschäfte auf Rollen gelagert (208).

HENNIG & MARTIN entwickelte dieses Prinzip weiter und stellte 1903 folgende Neuerungen vor: durch eine Erhöhung in der unteren Kurvenbahn direkt vor dem Füllkasten wurde bezweckt, den unteren Preßstempel etwa in gleicher Ebene mit der Matrizentischoberfläche unter den Füllkasten treten zu lassen, so daß er bei seinem plötzlichen Niederfallen das Material aus dem Füllkasten in die Preßkammer einsaugte, wodurch eine gleichmäßige Füllung der Preßkammer erreicht werden sollte (vgl. Abb.: 35, 36) (209).

1920 wurde das schon von McFERRAN (1874) bekannte Prinzip, den Stempeln während der Kompressionsphase eine Rotationsbewegung um ihre Längsachse zu geben, mit deren Führung in Kurvenbahnen, um dadurch das Kleben des Preßgutes an der Stempeloberfläche zu vermeiden, kombiniert (210).

4.3.2.5.3 Preßkrafterzeugung mittels Hebel

Um die Jahrhundertwende ist eine Maschine mit kontinuierlich bewegtem Drehtisch in Verbindung mit Preßkrafterzeugung durch Hebel bekannt geworden. Sie betraf eine Druckhebelanordnung, wobei die Zahl der Preßstempel und diejenige der dieselben betätigenden Druckhebel in einem solchen Verhältnis zueinander standen, daß bei Drehung des Formtisches stets nur ein Stempel nach dem anderen auf das Preßgut einwirkte. Das System ermöglichte eine stufenweise Mehrfachpressung (211). Es kann festgestellt werden, daß diese Erfindung für die um 1900 bereits bekannten Rundläufer keine ernstzunehmende Konkurrenz bedeutete.

4.3.2.6 Ergebnis

1845 baut MIDDLETON eine Brikettpresse (Hebel, getaktete Drehbewegung) möglicherweise in Orientierung an amerikanische Ziegelpressen des frühen 19. Jahrhunderts.

Um 1870 Einführung von ständig mit dem Drehtisch im Kreise geführten und durch Niveauregulierungsschienen auf- und abbewegten Unterstempeln mit der Mazeline-Brikettpresse.

Um 1872 erste pharmazeutisch eingesetzte Tablettieranlage mit absatzweise bewegtem Drehtisch bei JOHN WYETH & BROTHER.

1874 erster dokumentierter pharmazeutischer Tablettierrundläufer (von McFERRAN).

1879 stellen ALLEMAND und FLEURY den ersten Rundläufer mit kontinuierlich bewegtem Drehtisch vor. Die Maschine zeichnet sich durch Anwendung eines glatten Rotationskörpers zur Preßkrafterzeugung aus. Einsatz: Ziegelsteinherstellung.

Um 1880 Kohlebrikettierung durch beidseitig einwirkende Preßstempel auf der Presse von COUFFINHAL.

GILL läßt zum ersten Mal bei einer pharmazeutisch eingesetzten Maschine mit Drehtischbewegung die Preßkraft über Ober- und Unterstempel auf die Preßmasse einwirken.

1885 steuert LUSBY die Füllmengeneinstellung durch eine Kufe, über die der Unterstempel unter der Füllstation höhenreguliert geführt wird.

1890 führt KNICKERBOCKER in der Ziegelfabrikation bei Rundläufern das Prinzip ein, mittels mitumlaufender Führungen Ober- und Unterstempel dauernd konachsial zu den zugehörigen Preßformen zu halten.

1900 führt KILIAN zum Zwecke der Preßkrafterzeugung mit Ober- und Unterstempeln bei Rundläufern das Druckwalzenpaar ein.

1903 verbessert HENNIG & MARTIN die Kammerfüllung bei Rundläufern: der Unterstempel saugt das Preßgut bei seiner Abwärtsbewegung in die Preßkammer (Anwendung eines in der Tonwarenindustrie seit Ende der 80er Jahre bekannten Verfahrens).

1904 macht KILIAN die Preßkrafteinstellung für beide Druckwalzen ablesbar.

1919 führt KILIAN die verschleißfreie Führung der Oberstempel ein.

Um 1925 führt STOKES ein Überdrucksicherheitssystem für Rundläufer ein (Hebel-/Gewichtarrangement).

1930 verbessert HORN den Überdruckausgleich bei Rundläufern mit Druckwalzen mittels federnd gegen das Pressengehäuse gelagertem

Zeit	Tabletten pro Stunde	Anzahl der Stempelpaare
um 1910	1.500 - 4.000	3 - 6
1915	6.000	10 - 15
um 1925	19.200 - 24.000	20
"	21.000	16
"	24.000 - 30.000	16
"	30.000 - 42.000	21 - 25
"	60.000 - 90.000	27 - 33
1935	50.000 - 120.000	-

Tabelle 8: Leistungsfähigkeit von Tablettierrundläufern

Druckbalken.

Leistungsübersicht: vgl. Tabelle 8.

4.3.2.7 Maschinen mit nach Art eines Zylinders ausgebildeter Pressenfläche

Etwa zur gleichen Zeit, in der Komprimieranlagen mit drehbarem Matrizentisch in die Pharmazie Eingang gefunden haben, ist eine alternative Anwendung der Preßwerkzeuge (Stempel und Matrize) erprobt worden, die von dem Grundgedanken ausging, daß auf der Fläche eines Zylindermantels wesentlich mehr Preßkammern anzuordnen sind als auf einer hinsichtlich ihres Umfangs nicht grenzenlos zu vergrößernden Scheibe.

Als erstes Beispiel für derartige Anlagen ist die rotierende Presse von G. GERCKE, Hamburg, aus dem Jahre 1877 dokumentiert. Diese Maschine zeichnete sich durch ein weitgefächertes Einsatzspektrum aus: einerseits sollte sie dazu dienen, pulverförmige Massen zu einem Preßling zu verdichten, andererseits sollte bezweckt werden, feuchte Massen in eine flüssige und feste Phase scheiden zu können.

Die in der Abbildung 37 im Querschnitt gezeigte Maschine läßt ihr Funktionsprinzip deutlich erkennen. Die zentrifugale Stempelbewegung des kontinuierlich rotierenden Zylinderkörpers wurde durch exzentrisch auf der zentralen Antriebswelle montierte Kurvenscheiben gesteuert. Gepreßt wurde gegen ein verstellbar angeordnetes Widerlager. Zwar wurde diese Erfindung für den Erbauer patentrechtlich geschützt, von der pharmazeutischen Technologie wurde sie jedoch nie angenommen (212).

Im Gegensatz zu dieser Maschine, die den vollen Zylinderumfang für Preßzwecke nutzte, verwendeten JOHN und CHARLES JONES,

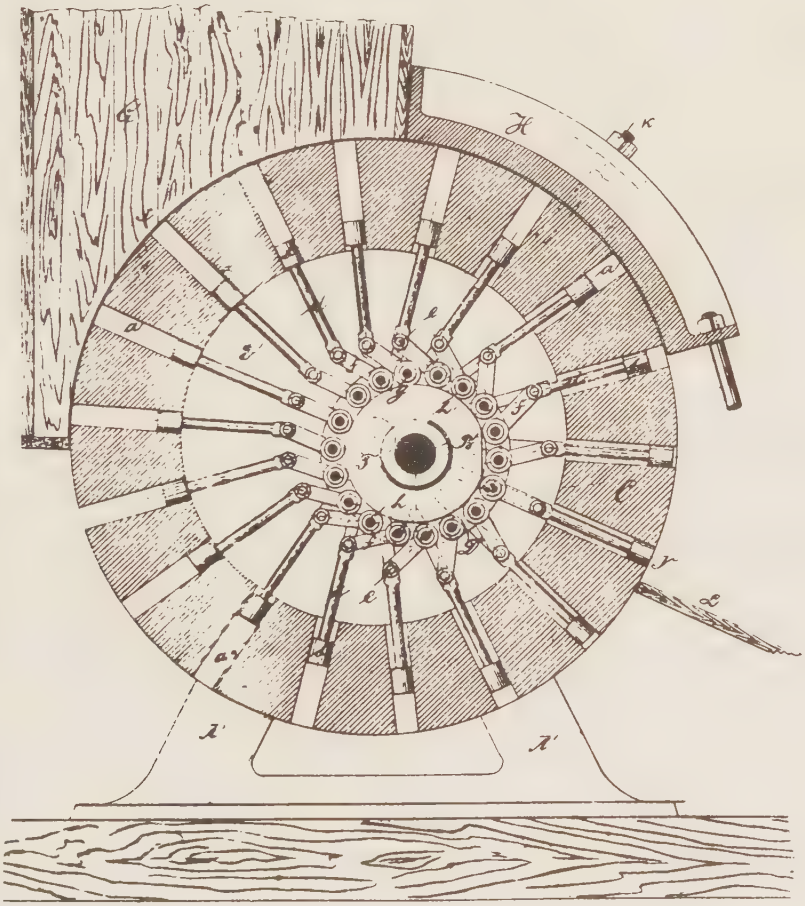


Abb. 37: Gerckes Trommelpresse im Querschnitt, 1877
(Deutsches Reichspatent, Nr.: 5 006)

Utica, 1882 nur einen Ausschnitt der gekrümmten Fläche des Zylindermantels, auf dem sie vier Preßstellen nebeneinander anordneten. Hebelvermittelt vollzog diese gekrümmte Arbeitsfläche eine pendelartige Schaukelbewegung zwischen stationärem Fülltrichter und Pressenstempel. Wie in obigem Beispiel wurden neben dieser alle Stempelbewegungen durch Kurvenscheiben gesteuert. Die Maschine war ausschließlich zur Herstellung pharmazeutischer Komprimate konzipiert (213).

Um Komprimate von homogener Dichte zu erhalten, wurde 1878 die Hydraulik als Preßkraft erzeugendes System eingesetzt. Wie bei der Presse von GERCKE war der Träger von Stempel und Preßkammern ein horizontal gelagerter Zylinderkörper. Die Preßkraft war radial von innen nach außen gerichtet, die Stempel komprimierten gegen einen starren Widerstand (214).

Eine Variante derartiger Komprimieranlagen erfanden E. BROGNEAUX, St. Gilles und A. STEVEN, Gilly 1899 mit ihrer Rotationsmaschine zum Verdichten von Sand- oder staubförmigem Material, die sich dadurch auszeichnete, daß am Umfang eines Rades mehrere Preßformen angeordnet waren, in welcher durch Führungskurven auf Rollen gelagerte Preßstempel bewegt wurden. Die Preßkammern wurden nach Verlassen der am oberen Scheitelpunkt des Radumfangs angeordneten Füllstation durch Klappen peripher verschlossen. Die Führungsbahnen erteilten den Stempeln eine zentrifugale Bewegungsrichtung, so daß gegen den Widerstand der Klappen verdichtet wurde. Nach einer Viertelumdrehung öffnete sich die Klappe und die vorrückenden Stempel konnten das Komprimat aus der Preßkammer herausführen, um sie am unteren Scheitelpunkt vollends auszustoßen. Auch diese Maschine ist für pharmazeutische Zwecke nie eingesetzt worden (215). Als Weiterentwicklung dieser Anlage war die Presse mit umlaufendem Matrizenring und zwei Führungen für Preßstempel von E. COURTOY, Hal (1936) aufzufassen, die zur Herstellung von Tabletten diente (vgl. Abb.: 38). Die Abbildung zeigt die Anordnung der inneren

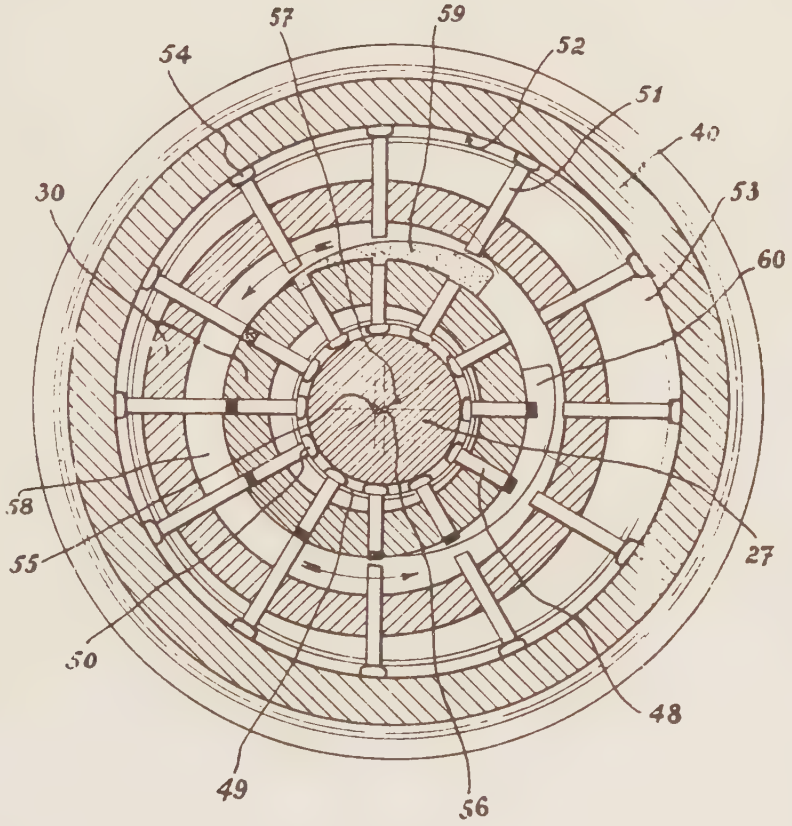


Abb. 38: Exzentrisch gelagerte Führungsbahnen zur Preßkrafterzeugung in Trommelpressen nach Courtoy, 1936 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 677 620)

und äußeren Preßstempel, die durch Kurvenbahnen geführt wurden. Die Erfindung bestand darin, daß die Führungen kreisförmig ausgebildet und untereinander sowie zum Matrizenring exzentrisch angeordnet waren und sich um ihre Mittelachse drehten. Der Verdichtungsgrad konnte dadurch verändert werden, daß die Exzentrizität einer oder beider Führungen geändert wurde (216).

Während alle bisher beschriebenen Maschinen mit zylinderförmiger Arbeitsfläche insbesondere während der Kompressionsphase mehr oder weniger großen Energieverlust infolge von Reibungswiderständen aufwiesen, war dieser Nachteil bei Kompression des Preßgutes gegen einen glatten Rotationskörper reduzierbar geworden (217). Derartige Maschinen müssen für KILIAN Vorbild gewesen sein, der speziell auch für pharmazeutische Zwecke 1916 eine entsprechende "Umlaufende Presse" entwickelt hatte. Gemäß KILIANs Erfindung (vgl. Abb.: 39) bestand das Widerlager für die Kompression aus einem glatten Rotationskörper, welcher an der Außenfläche des Kranzes, der die Preßkammern in Form radialer Bohrungen enthielt, anlag und sich mit diesem drehte. Dieses sich drehende Widerlager verschloß die Preßkammern, die ihre zentripetale Begrenzung durch Preßstempel erhielten, nur während der Preßphase, so daß zwischen ihm und dem Preßzylinder nur rollende Reibung auftrat (218). Mittels eines gleichsinnig und gleichschnell mitlaufenden, die Preßkammern zwischen Füllstation und Preßstelle abdeckenden Bandes bewältigte KILIAN am Folgemodell das Problem des unerwünschten, vorzeitigen Austretens von Füllgut aus der Preßkammer (219).

Sein bewährtes System der Preßkrafterzeugung durch ein Druckwalzenpaar wandte KILIAN auf Trommelpressen mit radial angeordneten Preßkammern ebenfalls an. Soweit die Außenstempel durch feste Schubkurven gesteuert wurden, fehlte dem Preßgut jeweils der kräftige Schlußdruck. Diesen Mangel beseitigte KILIAN durch die Erfindung einer Trommelpresse mit Innen- und Außenstempel, die mittels Kurvenschub bewegt wurden. Die Außenstempel unter-

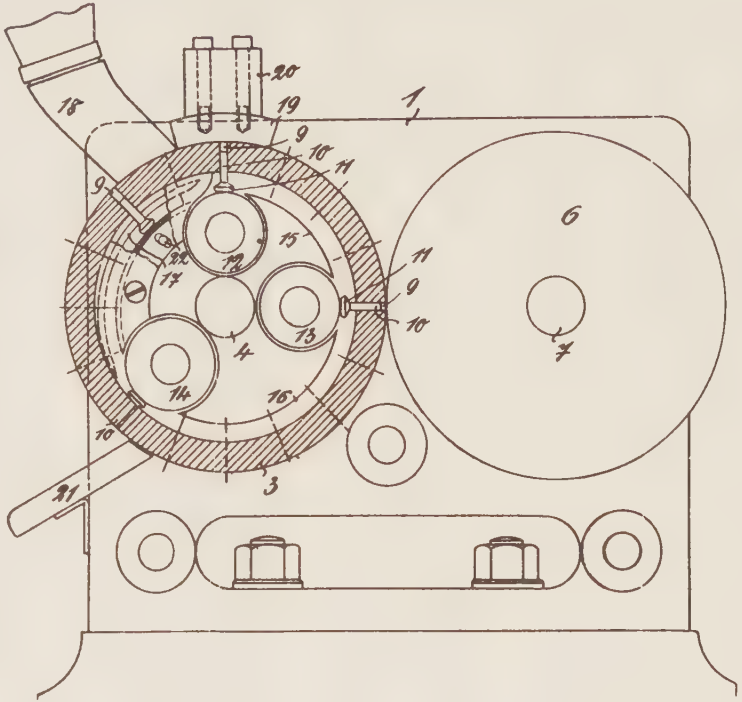


Abb. 39: Trommelpresse mit Druckwalzen der Firma Kilian, 1916 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 306 876)

liefen an der Preßstelle eine parallel zur Drehachse der Trommel gelagerte Druckwalze (220). Auch diese Maschine verbesserte KILIAN in der Folgezeit, bis er um 1921 ihre Leistung dadurch verdoppeln konnte, daß er sie symmetrisch zu einer Doppelmaschine erweiterte (221).

Derartige Trommelpressen waren an sich hoch leistungsfähig ("Millionenpresser"), wiesen jedoch als unbefriedigendes Resultat auf, daß die verhältnismäßig linsenförmigen Preßlinge nicht mit ausreichender Bruchfestigkeit erzeugt werden konnten bzw. in unerwartetem Maße mit Verlusten gearbeitet werden mußte. KILIAN versuchte diesem Nachteil dadurch zu begegnen, daß er die Außenstempel in einer gleich schnellen, entgegengesetzt zur Formscheibe umlaufenden zweiten Scheibe anordnete (222).

KILIAN bot entsprechende Maschinen unter der Modellreihe MP an. Diese Anlagen wiesen bis zu 200 Stempelpaare auf. Wegen der allerdings nicht zufriedenstellend lösbaren Problematik der mangelnden Tablettenfestigkeit setzten sich die MP-Pressen gegenüber den Rundläufern nicht durch (223).

Selbstverständlich existierten auch Maschinen mit absatzweise bewegtem Zylinderkörper, die sicherlich Komprimate mit höherer Bruchfestigkeit erzeugten; dieser Vorteil wurde jedoch von ihrer geringen Leistungsfähigkeit wieder aufgezehrt. Als Beispiel sei die Tablettenpresse mit zylindrischer Walze von A. WERTECKER, Wien (1921) erwähnt (224).

Die vorstehend beschriebenen Maschinen stellen anschauliche Beispiele dafür dar, daß eine Entwicklungsreihe nicht in jedem Fall zu fortschrittlichen Ergebnissen und Verfahren führen muß, sondern auch dadurch zum Stillstand kommen kann, daß gegebene Aufgabenstellungen durch bereits vorhandene Alternativen besser erfüllt werden können.

4.3.3 Sonderanwendung von Tablettieranlagen

4.3.3.1 Maschinen zur Herstellung von Mantel- oder Mehrschichttabletten

Nach Einführung und Akzeptanz der Tablette als einer beispielsweise Pillen überlegenen Darreichungsform ist nach Verfahren gesucht worden, analog zum Dragieren Tabletten mit Hilfe der technischen Möglichkeit der Kompression zu Ummanteln, ein hinsichtlich der Entwicklung der Arzneiform "Tablette" an und für sich folgerichtiger Gedanke.

CHARLES CARTER, Philadelphia, gebührt das Verdienst, die Idee hierzu konkretisiert zu haben; 1878 schlug er vor, in einer abwärts durch einen Stempel abgeschlossenen Preßform geeigneter Größe eine Puderzuckerschicht einzugeben, darauf den zu umhüllenden Preßling zu legen und diesen wiederum mit einer Puderzuckerschicht zu überdecken. Die Verdichtung dieses "sandwich"-artigen Arrangements sollte zu einem nahtlos umhüllten, komprimierten Medikament führen (225).

Die maschinelle Voraussetzung für das Preßdragierverfahren schuf 1896 NOYES mit dessen Maschine ein pro Arbeitstakt mehrfach variables Füllvolumen der Matrize realisierbar wurde. In die mit Umhüllungsmaterial (in der Regel Zucker) vorbereitete Matrize wurde automatisch pro Arbeitstakt ein vorgepreßter Kern eingebracht, anschließend mit weiterem Hüllmaterial überschichtet und dann vermittels Hammerschlags umpreßt. NOYES nutzte damit eine der Möglichkeiten, die der Drehtisch bot, nämlich das im Kreis geführte Preßwerkzeug nacheinander zu mehreren Aufgaben heranzuziehen (vgl. Abb.: 40) (226).

Während nach diesem Prinzip nur separat gepreßte Formlinge dem Ummantelungsprozess zugeführt werden konnten, vereinigte NOYES ein Jahr später in einem Folgemodell das Pressen des Kerns und

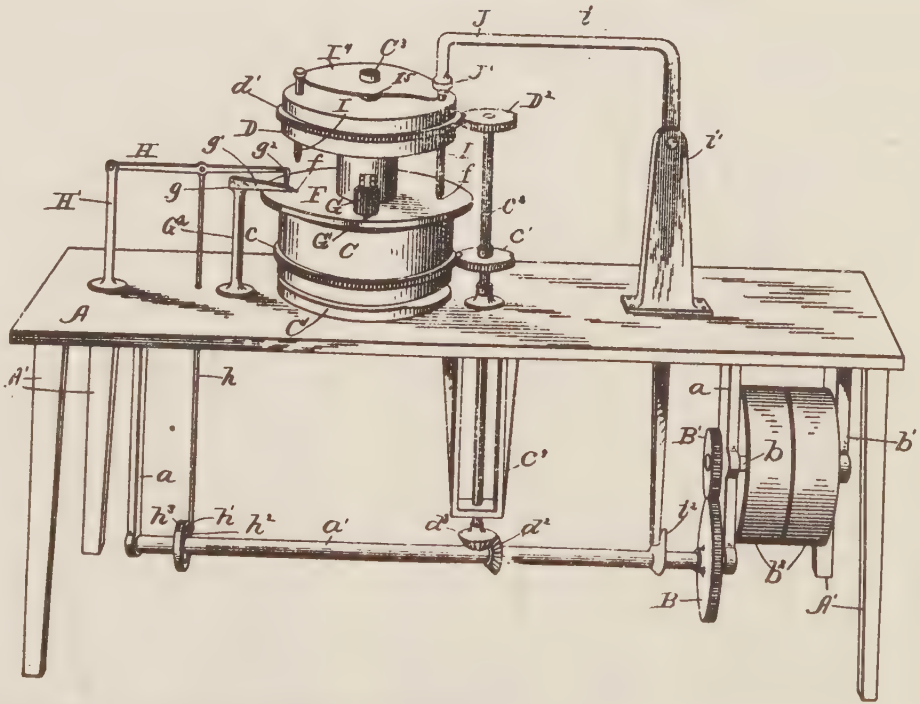


Abb. 40: Noyes' Manteltablettiermaschine, 1896 (United States Patent, Nr.: 568 488)

dessen Ummantelung in einem Gerät. Im Bereich des Ummantelungsvorganges war diese Maschine mit Matrizen ausgerüstet, deren Durchmesser größer als diejenigen war, in denen der Tablettenkern gepreßt wurde. Dadurch erreichte NOYES eine vollständige Umhüllung des Kerns auch im Bereich des Tablettenstegs (227).

Bedingt durch die Art der Preßkrafterzeugung (Hammer, Exzenter) waren NOYES' Maschinen noch auf einen getakteten Drehsinn angewiesen. So bestechend das Prinzip theoretisch auch war, auf einer Maschine Tabletten umhüllt verpressen zu können, so schwierig war es in der Praxis, den Tablettenkern so exakt in die Preßkammer einzubringen, daß die Schichtdicke der Umhüllung allseits gleiche Werte aufwies.

Die Firma TIETZ & CIE. hatte 1914 hierzu ein Verfahren für Exzentertablettieranlagen erarbeitet, das folgendermaßen charakterisiert war:
Kernstück war ein Unterstempel mit verschiebbarer Hülse. In der Ausgangsposition war diese Hülse zum Zwecke der Verengung der Preßkammer soweit ausgefahren, daß sie mit der Matrizenoberfläche bündig abschloß, während der Stempelkern abgesenkt war. Nachdem die untere Schicht des Umhüllungsmaterials in die Preßkammer gefüllt und das Kernmaterial aufgegeben war, erfolgte eine Vorverdichtung. Anschließend wurde der äußere Mantel des Unterstempels heruntergezogen, nochmals Ummantelungsmaterial überschichtet und komprimiert (228).

Einen interessanten Beitrag zur Beherrschung von Schwierigkeiten beim Ummantelungsprozess bot 1917 STOKES. Die Firma bediente sich bereits der Möglichkeit kontinuierlich bewegter Rundläufer. Auf ihrer Maschine war vorgesehen, nach der ersten Füllstation ein sternförmiges Schaufelrad vorgeformte Tabletten aus einem Reservoire in die Matrize legen zu lassen. Dessen Drehbewegung war derart eingestellt, daß es die mit dem Schaufelarm erfaßten Tabletten exakt über der Matrize freigab (229).

KILIAN, der 1908 bereits auf der Basis seiner Rundläufer eine Mehrschichttablettenmaschine entwickelt hatte, indem er jede Preßkammer nacheinander unter drei Füllstationen durchführte, wobei der jeweilige Unterstempel durch entsprechende Führungskurven die Dosierung besorgte (230), schlug 1935 ein System vor, das speziell die exakte Zentrierung des Tablettenkerns berücksichtigte:

> "Auch die Erfindung geht von dem Gedanken aus, die Hüllmasse durch Pressen auf der bereits fertigen Kerntablette zu erzielen, nachdem diese auf eine Hüllmassenunterschicht gelegt und mit Hüllmassenoberschicht bedeckt worden ist. ... Zu diesem Zwecke werden die Kerntabletten als Fertigerzeugnis von einer sie einzeln darbietenden Ordnungsvorrichtung entnommen und zwangsläufig durch den Oberstempel auf den in an sich bekannter Weise mit Hüllmasse belegten Matrizenboden aufgesetzt und dadurch diesem gegenüber gemittelt."

KILIAN bediente sich zur Durchführung zweier gleichsinnig betriebener Rundläufer, von denen der eine den Kern herstellte und der andere diesen umhüllte. Zwischen beiden war eine von der Umlaufgeschwindigkeit der Pressen abhängige Überleitvorrichtung vorgesehen, die den fertigen Kern aus der einen Presse zentrisch entnahm und ihn an die andere zentrisch abgab. In den Kern wurde auf seiner Oberseite eine kleine Einbuchtung eingepreßt, in die ein Stößer einfassen, den Kern dadurch sicher führen und zentrisch in die Matrize der zweiten Maschine bringen konnte (vgl. Abb.: 41) (231).

Mit dieser Entwicklungsleistung hatte KILIAN einen Standard geschaffen, an dem sich alle Maschinenkonstrukteure mehr oder weniger orientierten. Während der folgenden Jahre bis zum Ende des II. Weltkrieges ruhte allerdings das Engagement um Manteltablettieranlagen. Erst mit dem verbreiteten Einsatz der Antibiotika vom Penicillin-Typ in Tablettenform weckte der unange-

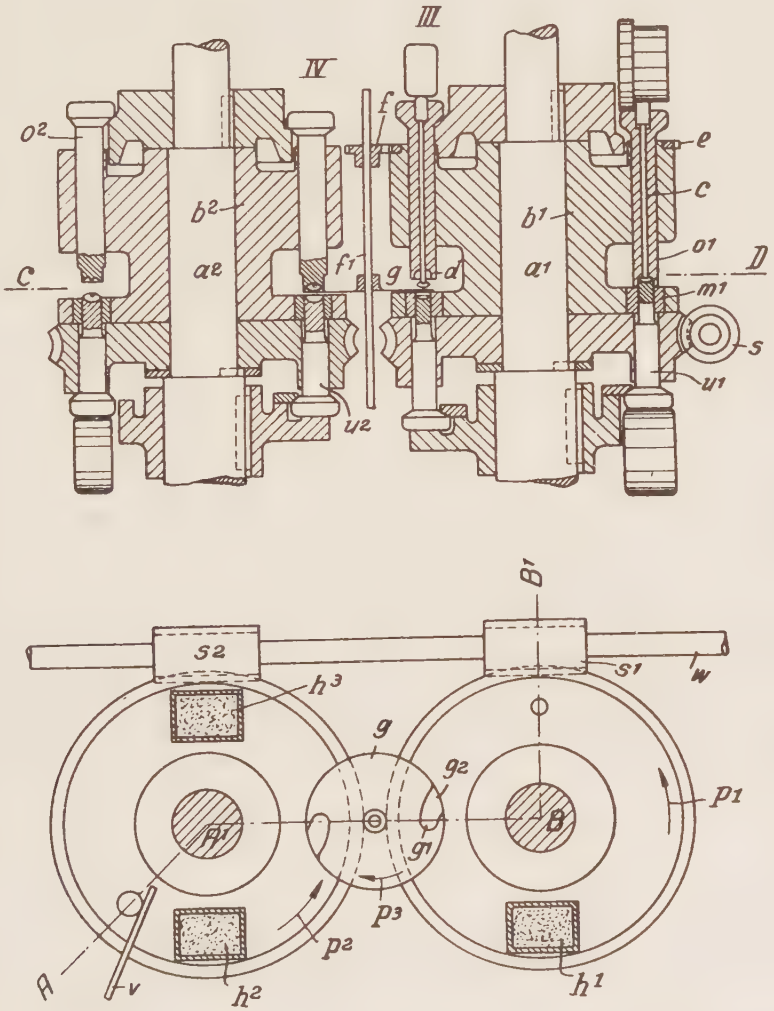


Abb. 41: Manteltablettiermaschine der Firma Kilian, Querschnitt und Aufsicht, 1935 (Deutsches Reichspatent, Nr.: 648 412)

nehme Geschmack dieser Zubereitungen einerseits, andererseits die mit derart labilen Substanzen nur schwer stabil zu haltenden Tabletten die Erinnerung an die Möglichkeiten der Manteltabletten.

EVANS MEDICAL SUPPLIES LTD., Liverpool, griff 1951 dieses Thema wieder auf. Zur gleichen Zeit reaktivierte MANESTY MACHINES LTD., Liverpool, den gleichen Gedanken. MANESTY kam schließlich 1953 im Prinzip zu dem Ergebnis, das KILIAN bereits 1935 patentiert worden war (232). In den 50er Jahren sind dann zahlreiche Maschinen, in der Regel nach dem KILIANschen Grundmodell, von verschiedenen Anbietern auf den Markt gebracht worden (233, 234).

Um die Geschwindigkeit derartiger Maschinen zu erhöhen, ist zu Beginn der 50er Jahre dieses Jahrhunderts eine Vorrichtung entwickelt worden, die die sichere, zentrische Einlage des Kerns in das Bett der Matrize auch bei höheren Umdrehungszahlen des Formtisches erlaubte. Im Prinzip arbeiteten sie mit bekannten Hilfsmitteln, sahen aber vor, daß der Tablettenkern, während er der Matrize zugeführt wurde, nicht mit dem Drehtisch in Berührung kam, und daß der Unterstempel sich mit dem ihm aufgelegten Kern sofort absenkte, damit ihn die rotierende Zuführvorrichtung nicht mehr streifen und dadurch ablenken konnte (235).

4.3.3.2 Ergebnis

1878 formuliert CARTER das Prinzip der Mehrschicht- bzw. Manteltablette, das 1874 schon von McFERRAN angesprochen wurde.

1896 stellt NOYES die erste Maschine zur Herstellung von Manteltabletten vor.

1917 wird der Firma STOKES die erste Manteltablettiermaschine auf der Basis kontinuierlich bewegter Rundläufer patentiert.

1935 führt KILIAN das erste taugliche System zur Zentrierung des Tablettenkerns in der Ummantelungspreßkammer ein.

Ab 1951 Wiederbelebung der Idee der Manteltablette; Entwicklung geeigneter Maschinen auf der Basis des KILIANschen Konzeptes von 1935.

Die Entwicklung der galenischen Kunstfertigkeit und ihre Wechselbeziehung zum wachsenden maschinellen Perfektionismus als empirischer Faktor

5.1 Allgemeines

Einwandfreie statistische Zahlen aus dem Zeitraum um 1850 bis 1930 über den Umfang der Spezialitätenproduktion, insbesondere für die deutschsprachige Region, liegen nicht vor (1). Es müssen daher anderweitige Orientierungshilfen angewendet werden, wenn dargestellt werden soll, welche Bedeutung die neue Arzneiform "Tablette" in diesem Zeitraum angenommen hat.

Einen groben Anhaltspunkt zumindest dafür, wie sich das absolute wissenschaftliche Interesse an dieser Arzneiform entwikkelt hat, mag die graphische Darstellung zur Zahl der Veröffentlichungen in den Jahren 1845 - 1935 über die Tablette, ihre Herstellung und Untersuchung, geben (vgl. Abb.: 42) (2). Die sprunghafte Vermehrung der Zahl an Veröffentlichungen in der Zeit von 1880 - 1910 wird nicht nur deswegen verständlich, weil in diesem Zeitraum zahlreiche Maschinen zur Herstellung von Tabletten konstruiert und eingesetzt, sondern auch, weil die Tabletten sehr schnell vom Markt akzeptiert worden sind. Um 1910 wurden bereits 25 - 30 % aller beispielsweise in den Vereinigten Staaten gefertigten Arzneizubereitungen in Tablettenform angeboten (3).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Tablette, verglichen mit dem Alter verfügbarer alternativer Arzneiformen (mit Ausnahme von Kapsel und Ampulle), eine absolute Neuheit darstellte, mußten die Gründe für eine derart auffällige Entwicklung von außergewöhnlicher, bisher nicht erreichter Überzeugungskraft gewesen sein.

5.2 Begründung für die Akzeptanz der Tablette als Arzneiform

Als Konkurrenten zum dispensierten Pulver wurden der Tablette

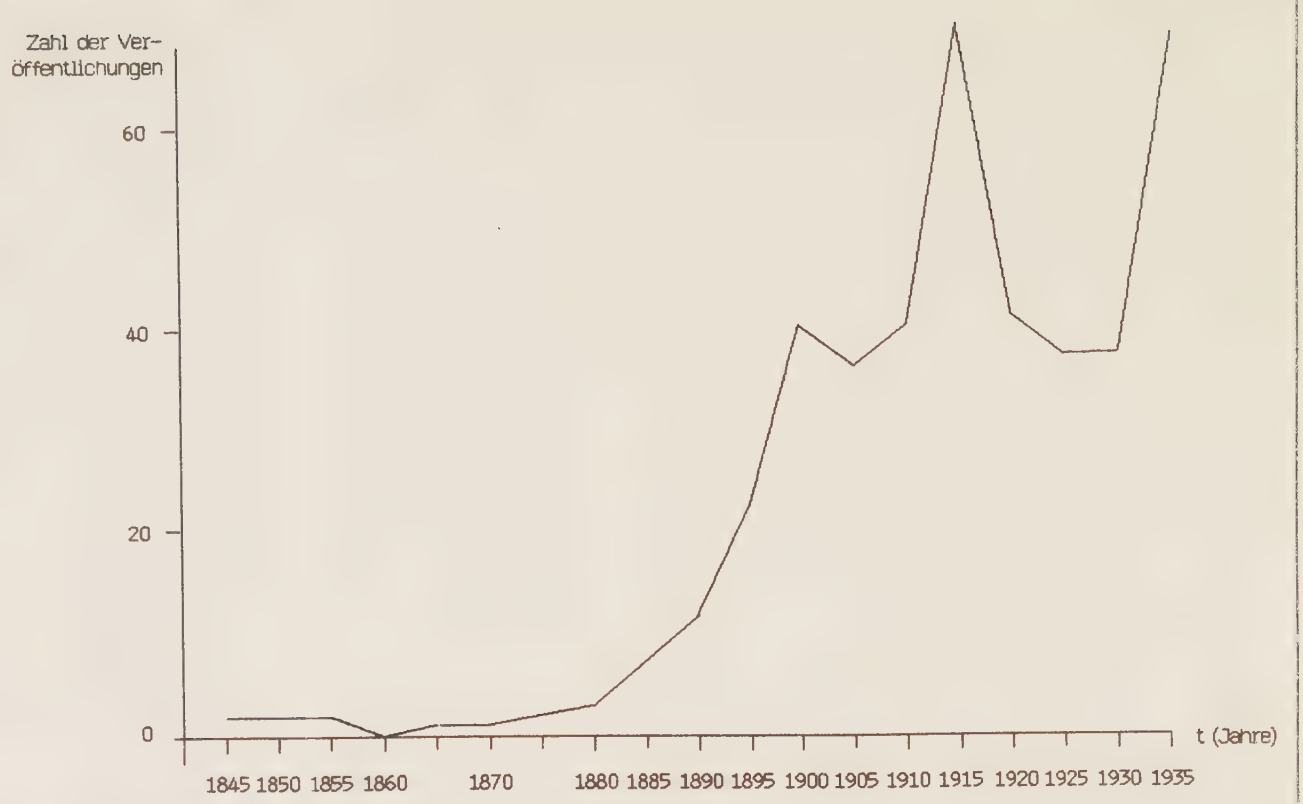


Abb. 42: Zahl der Veröffentlichungen zur Tablette, ihrer Herstellung und Analytik (auf der Basis einer Bibliographie von Kämpf, 1935)

folgende Vorzüge von Anfang an nie streitig gemacht:
- ihr geringes Volumen,
- ihre problemlose Applizierbarkeit und
- ihre leichte Dispensierbarkeit.

Mit der Tablette war die Möglichkeit gegeben, größere Mengen an Arzneistoffen dadurch leichter einnehmen zu können, daß diese auf engstem Raum zusammengepreßt und, ohne - im Gegensatz zum Pulver - irgendwelche unangenehmen Geschmackseindrücke hervorzurufen, geschluckt werden konnten (4,5).

Was jedoch die ursprüngliche Zielsetzung BROCKEDONs betraf, lösliche Arzneimittel ohne Verwendung von Zusätzen, wie sie für Pillen und Pastillen eingesetzt wurden, auf rein mechanischem Wege in stückige Arzneiformen zu überführen, um nachteilige Effekte eben dieser Zusätze, wie mangelnder Zerfall der Arzneiform, zu vermeiden, so mußte diese in der Folgezeit aufgegeben werden. Entsprechend stellten sich auch bei der Tablette unbefriedigende Zerfallszeiten ein, die es zu beherrschen galt.

Vorteilhafterweise waren Tabletten bereits fertig zum Einnehmen und mußten nicht, wie Pulver, erst angerührt werden, wobei Verluste durch Verschütten oder dergleichen nie vollständig vermieden werden konnten. Gegenüber ungeteilten Pulvern boten Tabletten den Vorteil, hinsichtlich der verordneten Dosis vom Patienten oder Pflegepersonal nicht erst abgemessen werden zu müssen. Für den Arzt war dadurch die Kontrolle darüber, ob der Patient die ihm zugedachte Einzeldosis jedesmal richtig erhalten hat, erleichtert.

Auch aus Sicht der Herstellung ergaben sich Vorteile gegenüber dem abgeteilten Pulver: die Maschinen zur Tablettierung erlaubten eine hygienischere und schnellere Anfertigung von Tabletten als es zur Bereitung der gleichen Anzahl Pulver möglich gewesen wäre. Während die Bereitung von Pulvern erlernt werden mußte und nur bei größerer Übung rasch und sauber vor sich ging,

konnten Tabletten unter der Aufsicht nur eines Sachkundigen auch von Ungelernten gefertigt werden.

Außer im zivilen Bereich haben sich Tabletten auch als äußerst bequeme Arzneiform für militärische Zwecke erwiesen: da ihre Aufbewahrung nur einen unbedeutenden Raum in Anspruch nahm, war ihr Einsatz im Manöver wie im Ernstfall allein schon unter dem Aspekt des Transports gegenüber Pulvern oder Tropfen eine Erleichterung. Die Möglichkeit, größere Vorräte auf maschinellem Wege in kürzester Zeit herzustellen, die Haltbarkeit und handliche Form der Tablette wurden insbesondere für den Mobilmachungsfall als unschätzbare Vorteile angesehen (6).

KEBLER faßte 1913 die wichtigsten Argumente für die Tablette folgendermaßen zusammen:
Präzision, Eleganz, Wirtschaftlichkeit, Stabilität, Transportfähigkeit, Kompaktheit, schnelle Bioverfügbarkeit, Abwesenheit von Alkohol, Sicherheit für den Verbraucher, Bequemlichkeit für den Arzt (7).

Daß die Tablette innerhalb kürzester Zeit ein derartiges Akzeptanzniveau erreicht hatte, läßt sich weder mit den Vorteilen dieser Arzneiform, noch etwa mit der Charakteristik, die das "technische Zeitalter" der Gesellschaft aufprägte, allein erklären. Eine wesentliche Voraussetzung für ihren Erfolg lieferte die neue Arzneiform "Tablette" dadurch, daß das jeweils erreichbare Maximum an Qualität zu erfüllen versucht wurde.

In den vorausgehenden Ausführungen (vgl. Kapitel 4) wurde gezeigt, wie die maschinelle Entwicklung der Tablettieranlagen nicht nur nach mehr Leistung strebte, sondern auch bemüht war, Tablettiermängel, soweit sie technisch beherrschbar waren, durch entsprechende Maschinenverbesserungen zu eliminieren. Einen nicht weniger wichtigen Beitrag zur pharmazeutischen Qualität der Tablette lieferte der Galeniker, dem es darauf

ankam, ein Produkt von
- hoher Dosiergenauigkeit (Gewichtskonstanz/Konstanz des Wirkstoffgehaltes)
- hoher Stabilität (mechanische Festigkeit/Haltbarkeit) und
- ausreichender Bioverfügbarkeit (Zerfallsgeschwindigkeit)

zu erzeugen. Als auch unter pharmapolitischen Gesichtspunkten interessantes Beispiel sei in diesem Zusammenhang auf eine der zahlreichen Veröffentlichungen zur Qualität der "Tabloids" der BURROUGHS WELLCOME & CO. verwiesen; Ziel dieser Veröffentlichungen war es weniger, das hohe pharmazeutisch-technische Niveau, das hinter den Tabloids stand, an die Öffentlichkeit zu tragen, sondern vielmehr mit der Qualität das Produkt zu rechtfertigen (8).

Die Verarbeitung auf Maschinen machte gewisse Eigenschaften der Tablettiermasse zur Vorbedingung, die diese in den wenigsten Fällen besaß und ihr deshalb durch spezielle Aufbereitung erst erteilt werden mußte. Dabei waren von Fall zu Fall
- das unterschiedliche Verhalten der Wirkstoffe,
- die angestrebten Eigenschaften des Produktes und
- die Charakteristik der eingesetzten Maschine (9)

zu berücksichtigen. Die Ausarbeitung entsprechender Rezepturvorschriften beruhte damals wie heute weitgehend auf empirischem, in der Praxis angeeignetem Wissen (10).

Im Folgenden soll daher versucht werden, die wichtigsten Aspekte, die aus Sicht der Herstellung für die Qualitätssicherung der Arzneiform "Tablette" relevant waren, in ihrem historischen Zusammenhang mit der maschinellen Entwicklung der Tablettieranlagen vorzustellen (11).

5.3 Herstellung

5.3.1 Füllstoffe/Aufstocken der Tablettiermasse

Die ersten Komprimate aus arzneilich wirksamen Substanzen, die überhaupt gefertigt wurden, bestanden nur aus einer Komponente: dem Arzneistoff. Die Komprimate BROCKEDONs sollten sich ja gerade von Pillen und Pastillen dadurch unterscheiden, daß bei ihrer Herstellung außer der Anwendung von Preßkraft keinerlei weitere Hilfsmittel eingesetzt werden mußten. Soweit die wenigen Berichte Auskunft geben, komprimierte BROCKEDON nur wasserlösliche Rohstoffe. Seine bekanntesten Erzeugnisse waren Natriumbicarbonat- und Kaliumchlorid-Tabletten (12,13).

Wie lange die Herstellung von Tabletten auf die Auswahl und alleinige Verwendung wasserlöslicher Stoffe beschränkt war, ließ sich schon kurz nach der Jahrhundertwende nicht mehr exakt feststellen (14). Spätestens jedoch, seitdem die chemische Industrie hochwirksame Stoffe, die extrem niedrig dosiert werden mußten, wie Alkaloide oder pharmakologisch aktive organische Verbindungen in reiner Form zur Verfügung stellte (etwa seit den 80er Jahren des 19. Jahrhunderts) (15), war es erforderlich, diesen Substanzen indifferente Füllstoffe beizumischen, um die Rezeptur überhaupt von der Masse her in eine tablettierfähige Formulierung überführen zu können (16, 17). Der Zusatz von Füllstoffen kann als frühes Indiz dafür angesehen werden, welchen Einfluß die Maschine auf die Entwicklung der Tablettenrezeptur genommen hat. Erste Beispiele für den Einsatz dieses Hilfsstoffes lieferten 1874 ROSENTHAL, der für seine Tablettenpresse auch gleichzeitig mehrere Tablettenrezepturen vorstellte, wobei er sich eines Füllstoffs bediente, der auch heute noch zum guten Standard gezählt werden darf (18): Milchzucker (19), sowie SILAS M. BURROUGHS (1846 - 1895), der 1877 in seiner Zulassungsarbeit "The Compression of Medicinal Powders" die Bedeutung dieser Zusätze erläuterte (20).

5.3.2 Granulation/Fließverhalten

Die Dosiergenauigkeit ist eine Funktion sowohl der automatischen Füllvorrichtung, als auch der Vorbereitung des Preßgutes. Die Erfahrung hatte gelehrt, daß nicht alle Preßmassen ein gleich gutes Fließverhalten zeigten. Mit der Verwendung des Fülltrichters bei automatischen Tablettieranlagen stellte sich daher das Problem, der Preßmasse ein solches Fließverhalten zu geben, daß trotz hoher Füllgeschwindigkeit, die im Interesse der Leistungsfähigkeit der Maschine erreicht werden mußte, eine gleichmäßige Matrizenfüllung erzielt werden konnte. Als erster Lösungsansatz hierzu wurde der Fülltrichter mit einem Rührwerk ausgerüstet. Während diese mechanische Hilfe bei feststehendem Trichter zufriedenstellende Resultate lieferte, stellten sich bei Maschinen mit bewegter Füllvorrichtung nach wie vor Dosierungenauigkeiten ein, da es technisch nicht realisierbar war, den bewegten Fülltrichter mit einem die gesamte Masse durchmischenden Rührwerk zu versehen. Eine galenische Problemlösung lieferte die Empirie:

Etwa um die Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts mehrten sich in Veröffentlichungen zur Tablettierung Empfehlungen darüber, das Preßgut vor der Verdichtung zu granulieren. Zielsetzung war ursprünglich, dadurch zu festeren Preßlingen zu gelangen, ohne unmäßig hohe Preßkraft aufwenden zu müssen. Wurde derart vorbehandelte Masse eingesetzt, stellte der Tabletteur fest, daß als Nebeneffekt eine Verbesserung des Fließverhaltens der Preßmasse, damit eine erhöhte Dosiergenauigkeit der Matrizenfüllung resultierte. Durch Vereinheitlichung der Korngröße mittels Absieben von Staubanteilen und Beimischung eines geeigneten Gleitmittels konnte somit theoretisch bereits vor der Jahrhundertwende eine der manuellen Wägung vergleichbare maschinelle Dosiergenauigkeit erreicht werden (21, 22, 23, 24).

Trotz der praktischen galenischen Bedeutung der Granulierung, insbesondere der Klebstoffgranulate, für die Bruchfestigkeit der Komprimate ist kritischen Beobachtern sehr bald nach Einführung dieser Methode aufgefallen, daß sich durch das Granulieren unerwünschte Auswirkungen auf die Zerfallseigenschaften der Preßlinge ergeben konnten: Verlängerung der Zerfallszeit bzw. völlige Verhinderung des Zerfalls innerhalb 24 h (25). Derartige Untersuchungsergebnisse erweiterten die Anforderungen an den Galeniker, nicht nur nach einem geeigneten Granulierhilfsstoff zu suchen, der zu einem zufriedenstellenden Komprimat hinsichtlich Dosiergenauigkeit und Festigkeit führte, sondern zusätzlich die Eigenschaft aufwies, die Bioverfügbarkeit der wirksamen Bestandteile der Mischung möglichst nicht zu beeinträchtigen (26, 27).

5.3.3 Bindemittel/Sprengmittel

Die Verwandtschaft zwischen der Arzneiform "Tablette" und dem Kohlenbrikett drückt sich nicht nur darin aus, daß beide Produkte auf Maschinen komprimiert werden, die zum Teil nach nahezu identischem Konstruktionsprinzip gebaut sind, oder daß die Preßmasse zur Steinkohlenbrikettierung, das Kohlenklein, als natürliches Granulat anzusprechen ist, sondern auch darin, daß, abhängig von den angestrebten Eigenschaften des Komprimats, in der Wahl der eingesetzten Hilfsstoffarten eine gewisse Analogie besteht.

Der gleiche Grund, aus dem pharmazeutischen Pulvermischungen Bindemittel zugesetzt werden, wird auch für deren Zusatz zur Kohlenpreßmasse in Anspruch genommen: Erhöhung der Kohäsionskräfte zwischen den Pulver- bzw. Kornpartikeln (28).

So war die fabrikmäßige Erzeugung von Steinkohlenbriketts mit maschinellen Vorrichtungen erst möglich, als das geeignete

Bindemittel gefunden war. Die Versuche von MARSAIS mit Steinkohlenteer 1832 waren insofern unbefriedigend, als die Komprimate noch keine transporttauglichen Eigenschaften aufwiesen. Erst weitere Experimente mit weichem Steinkohlenpech (1842) sowie Versuche WYLAMs mit hartem Steinkohlenpech führten 1843 zu einem tauglichen Bindemittel (29).

Hinsichtlich des ersten Einsatzes von Bindemitteln in arzneilichen Komprimaten gilt das gleiche wie für die Füllstoffe: da über die ersten Tabletten nahezu nichts veröffentlicht wurde, liegen entsprechend heute konkrete Hinweise nicht vor. Immerhin weist eine Äußerung JUSTUS V. LIEBIGs (1803 - 1873) aus dem Jahre 1865 an einen befreundeten Kollegen darauf hin, daß beispielsweise Gelatine sehr früh in der Entwicklungsgeschichte der Tablette als Hilfsstoff (hier möglicherweise als Binde- und Füllmittel) Verwendung gefunden haben muß (30).

Durch die Beschränkung auf zunächst direkt tablettierbare Preßmassen (hauptsächlich anorganische Salze, wie Natriumchlorid, Natriumbicarbonat, Kaliumchlorid, Kupfersulfat, Quecksilberchlorid und getrocknete Pflanzenteile, wie Flor. Koso, Rhiz. Rhei, Rad. Ipecacuanhae usw.) (31) und in Zusammenhang damit das bewußte Vermeiden irgendwelcher Zusatzstoffe zur Preßmasse wurde der Entwicklung der Tablettenrezeptur von vorn herein eine eigenständige Richtung gegeben: im Gegensatz zur Tablette waren die Rezepturen von Pille oder Pastille ohne Einsatz größerer Mengen etwa an Bindemitteln und Füllmitteln nicht formulierbar. Die Entwicklung von Maschinen mit mechanischer Preßkraftentfaltung leistete ihren Beitrag dafür, daß der Zusatz von Hilfsstoffen, die die Kohäsionseigenschaften der Preßmasse verbessern sollten, von Anfang an niedrig gehalten werden konnte.

In den Vereinigten Staaten bekamen die lediglich aus wasserlöslichen Wirkstoffen bestehenden Komprimate Konkurrenz von den

sogenannten Verreibungstabletten, mit denen problemlos auch wasserunlösliche Stoffe in Tablettenform gebracht werden konnten (32). Sollten wasserunlösliche Stoffe durch alleinige Anwendung von Druck tablettiert werden, so mußten, wie die Erfahrung lehrte, infolge der geringen Kohäsionskräfte der verwendeten Substanzen zunächst unmäßig hohe Preßkräfte aufgewendet werden. Folge davon waren extrem harte Preßlinge, die in der Regel keinerlei Bereitschaft zur Desaggregation im wässrigen Milieu bzw. im Gastrointestinaltrakt zeigten. Ein Ausweg bot der Einsatz von Bindemitteln wie Milchzucker, Rohrzucker, Traganth, Gelatine und dergleichen. Auch sonst schwer tablettierbare Preßmassen konnten zwar jetzt mit geringerem Preßkraftaufwand komprimiert werden, das Problem der durch den Bindemittelzusatz hervorgerufenen, nach wie vor bestehenden unzureichenden Zerfallszeit blieb jedoch bestehen. So wird erklärbar, daß eines der zentralen Probleme schon der frühen Literatur zur Herstellung und Analytik von Tabletten die Zerfallsgeschwindigkeit der Komprimate war (ab etwa 1890 - 1955)(33, 34).

Die ersten industriellen Tablettenhersteller in den Vereinigten Staaten um 1875 haben diese Problematik durchaus erkannt, Rezepturverbesserungen blieben jedoch aus merkantilen Gründen geheim; sie schienen ohnehin zunächst nur in Ausnahmefällen (Chinin-Tabletten von DUNTON) wirksam gewesen zu sein (35).

Erst die Offenlegung eines Patentantrages von KILLGORE führte die Tablettenhersteller auf den richtigen Weg. KILLGORE hatte rein zufällig beobachtet, daß Komprimate aus Stärke, die in der Nähe einer Wasserstelle abgelegt waren, nach einiger Zeit auf Berührung hin zu Pulver zerfielen.

In seinem Patentantrag aus dem Jahre 1887 führte er unter anderem aus, daß die Tablettenfertigung für wasserunlösliche Substanzen insofern verbessert werden könnte, als durch Beimengung eines je nach Bedarf größeren oder kleineren Prozentsatzes

Stärke der Zerfall des Preßlings in Wasser zu beschleunigen wäre. Obwohl KILLGORE das Phänomen, das zu seinem Patentantrag führte, richtig umgesetzt hatte und diese Anwendung der Stärke neu war, wurde sein Ersuchen mit wenig überzeugenden Argumenten abgelehnt. Die Industrie jedoch bediente sich mit großem Erfolg dieser Rezepturverbesserung (36).

Eine ähnliche, eher zufällige Beobachtung an Tabletten für die parenterale Applikation betraf die Verbesserung der Löslichkeit (1908). Als der Amerikaner G.M. BERINGER eine entsprechende Rezeptur bei ungewöhnlich hoher relativer Luftfeuchte ausführen sollte, setzte er der Mischung 10 % Borsäure zu, um dadurch das Kleben der Preßmasse am Preßwerkzeug zu verhindern. Unerwarteterweise unterschieden sich die Tabletten von ihren Vorläufern ohne Borsäurezusatz dadurch, daß sie sich spontan in Wasser lösten. Analoge Experimente führten BERINGER zu der Erkenntnis, daß bei unveränderten übrigen Parametern die Zerfallsgeschwindigkeit direkt von der Differenz der Löslichkeit der Rezepturzutaten abhängt (37).

5.3.4 Gleitmittel/Trocknungsprozess

Ob sich dem Erfinder der Tablette, BROCKEDON, Herstellungsprobleme bei der Erzeugung komprimierter Arzneimittel entgegengestellt haben, kann in Ermangelung dokumentarischer Unterlagen heute nicht mehr beurteilt werden. Etwas anders ist die Situation in den Vereinigten Staaten.

Wahrscheinlich der erste, der in den Vereinigten Staaten die Produktion von Tabletten aufnahm, war der Drogengroßhändler DUNTON. Einem Gerichtsprotokoll zufolge verfügte er bereits 1864 über selbst entwickelte Tablettiergeräte, auf denen er Komprimate herstellen ließ. 1869 war DUNTON in der Lage, Tabletten in größerem Umfang auf den Markt zu bringen (38).

Im Rahmen seiner Tablettenproduktion hatte DUNTON beobachtet, daß die Tablettiermasse, nachdem sie Luftfeuchtigkeit aufgenommen hatte, häufig zu mechanisch instabilen Preßlingen führte; außerdem stellte er fest, daß für einige Stoffe die Adhäsion an die Oberfläche der Preßwerkzeuge größer war, als ihre Kohäsion. Es lag nahe, daß dieser Pionier nach Verfahren suchte, die Probleme, die sich ihm bei der Tablettierung stellten, zu überwinden.

So unterzog DUNTON die Tablettiermasse vor der Kompression einem Trocknungsprozess, um übermässige Feuchte aus dem Preßgut zu verdrängen. Dabei empfahl er als geeignete Temperatur 90° Fahrenheit (= 32,2° Celsius). Über die Trocknungsdauer machte er keine Angaben.

Um das Kleben der Tablettiermasse an den Preßwerkzeugen zu vermeiden, schlug DUNTON zwei alternative Verfahren vor:

Erstens sollten nach jedem Preßvorgang die Werkzeuge sorgfältig gebürstet werden, um sie anschließend mit einem dünnen Ölfilm zu überziehen. Vor dem Pressen der nächsten Tablette war vorgesehen, einen Preßling aus Stärke oder anderem geeigneten indifferenten Material zu fertigen, um den Ölfilm zu entfernen.

Anstatt das Preßwerkzeug direkt zu schmieren, lautete der zweite Vorschlag, ein kleines Quantum eines flüssigen Schmiermittels der Tablettenmasse zuzusetzen; während des Preßvorganges würde das Schmiermittel an die Oberfläche des Preßlings treten und so das Werkzeug schmieren (39).

Mit diesen Ideen war DUNTON offensichtlich der erste, dem ein Verfahrenspatent bezüglich der Anwendung von Formtrennmitteln gewährt wurde. Die in diesem Patent aus dem Jahre 1875 beschriebenen Prinzipien sind bis heute wegweisend für die Tablettierung.

Der Einsatz geeigneter Granulierverfahren, Bindemittel-, Basis- oder Füllmittel, Sprengmittel, Absorptionsmittel und Gleitmittel ließ es zu, daß um die Jahrhundertwende nahezu jedes Tablettierproblem gelöst werden konnte. Die Tatsache, daß jede Maschine ihre eigene Rezepturcharakteristik verlangte und jeder Wirkstoff nicht nur in Abhängigkeit von seinen physikalischen, sondern auch von seinen pharmakologischen Eigenschaften individuelle Behandlung erforderte, verhinderte lange Zeit die Veröffentlichung eines pharmazeutisch-galenischen Basiswissens zur Tablettierung, wie es dem Studenten der Pharmazie heute als Studiengrundlage zur Verfügung steht. Die ersten Erfahrungen mit der Tablettenherstellung im industriellen Stil sind um 1900/1905 veröffentlicht worden (40, 41, 42).

In der Folgezeit stieg die Zahl der Publikationen weiter an. Hauptthema wurden Vorschläge zur Verbesserung der Zerfallscharakteristik der Tablette. Etwa um 1930 war der von Empirie geprägte Kenntnisstand um die Tablettierung so weit entwickelt, daß er zum ersten Mal umfassend in einem Standardwerk niedergelegt werden konnte (43).

5.3.5 Ergebnis

Die synoptische Betrachtung der Anstrengungen um ein zufriedenstellendes Produkt sowohl der Maschinenkonstrukteure wie der Galeniker (vgl. Tabelle 9) macht eine gewisse Wechselbeziehung zwischen beiden Bereichen deutlich:

- Einsatz von Bindemitteln, um mangelnde Preßkraft auszugleichen;
- Zusatz von Füllstoffen zur Tablettenrezeptur, um die Pressmasse "maschinengängig" zu machen (Aufstocken der Masse);
- Trocknen des Preßgutes und Einsatz von Gleitmitteln hilft, das Kleben der Preßmasse am Preßwerkzeug zu beherrschen;
- Zusatz von Sprengmitteln zur Überwindung der entweder mecha-

Technik	Zeit	Pharmazie
Manuelle Komprimierung von Arzneistoffen	1843	Komprimate ohne Hilfsstoffe
Mechanische Preßkrafterzeugung durch Exzenter und Schraubenspindel führt zu festeren Komprimaten	1865	Verbesserung der Kompressibilität durch Bindemittel
	1874	Zusatz von Füllmitteln zur Preßmasse
	1875	Anwendung von Gleitmitteln und Trocknung des Preßgutes
Einsatz von Fülltrichtern ermöglicht automatische Dosierung	1881	Aufstockung der Preßmasse bei Verpressung extrem niedrig dosierter Wirkstoffe
Verdichtung zwischen gegensinnig wirkenden Stempeln führt zu Komprimaten homogener Dichte	1882	
Automatische Füllmengeneinstellung	1885	
	1887	Stärkezusatz zur Beschleunigung der Zerfallsgeschwindigkeit
Rüttelbewegung des Trichters zur Sicherung gleichmäßiger Matrizenfüllung	1889	
Rührwerk im Trichter als Alternative zur Rüttelbewegung	1891	Verbesserung des Fließverhaltens der Preßmasse sowie der Kohäsionseigenschaften durch Granulieren führt zu Zerfallsproblemen.
	1895	
Manometer zur Preßkraftkontrolle	1898	Erste Bestimmungen von Freisetzungscharakteristiken
Hohlraumfreie Füllung der Matrize	1903	
	1910	Serienuntersuchungen zur Gewichtskonstanz und Gleichförmigkeit der Dosierung

Tabelle 9: Synoptische Darstellung der Beiträge von Technik und Pharmazie zur Entwicklung der Tablettenherstellung

nisch und/oder galenisch bedingten Härte des Preßlings nach der Applikation;
- Einführung der Preßgutgranulierung zur Erhöhung der Bruchfestigkeit der Komprimate sowie der Verbesserung des Fließverhaltens der Preßmasse, als Kompensation der insuffizienten mechanischen Hilfsmittel hierzu.

5.4 Qualitätskontrolle

Im wesentlichen erst, als das galenische und maschinelle Instrumentarium zur Tablettierung in seinen Grundzügen entwickelt war (um 1910), setzte eine umfassende Analytik der Tablette ein, sowohl als Kritik als auch zur Verteidigung dieser Arzneiform verstanden. Die forschende pharmazeutische Industrie war jedoch frühzeitig bemüht, durch Ausdehnung der Analytik auch auf die zur Tablettierung eingesetzten Rohstoffe sicher zu stellen, daß Tabletten mit der Einheitlichkeit der Zusammensetzung, die für diese Arzneiform in Anspruch genommen wurde, auf den Markt gelangen konnten. Gegenstand analytischen Interesses war daher selbstverständlich nicht nur die Tablette selber, sondern auch die Qualität der eingesetzten Rohstoffe, die Vorbereitung der Tablettiermasse (Pulverisieren, Granulieren, Mischen, Trocknen) sowie die z. B. thermische Belastbarkeit eingesetzter Wirkstoffe; mit der Anwendung der Analytik auf den Tablettierprozess selbst entwickelte sich parallel die Inprozess-Kontrolle, wie sie heute bezeichnet wird (44).

5.4.1 Tablettenhärte/Zerfallszeit

Die Tablette vereinigt als Arzneiform in sich zwei gegensätzliche Anforderungen bzw. Zielsetzungen: einerseits soll die Tablette genügend Festigkeit besitzen, um mechanische Belastungen unbeschadet überstehen zu können, andererseits soll sie nach

Einnahme ausreichend schnell im Magen zerfallen (45).

Während die ersten in England und den Vereinigten Staaten handgefertigten Tabletten möglicherweise eine derart geringe Festigkeit aufwiesen, daß sie infolge Luftfeuchtigkeit oder etwa rüttelnder Bewegungen zerfielen (46), schien im Gegensatz dazu die Bruchfestigkeit der mittels mechanischer Preßkraft komprimierten Tabletten derart hoch gewesen zu sein, daß sie die Frage provozierte, ob sich die Erzeugnisse überhaupt noch im Magen auflösten bzw. zerfielen.

Die erste Analyse zu dieser Fragestellung legte der junge Amerikaner BURROUGHS 1877 als Zulassungsarbeit dem Philadelphia College of Pharmacy vor. Er arbeitete im wässrigen Milieu von etwa Körpertemperatur und stellte, je nach Zusammensetzung der Tabletten, Löslichkeiten bzw. Zerfallszeiten fest, die von 5 bis 30 min reichten (47).

Nicht nur, ob maschinell erzeugte Tabletten überhaupt zerfielen, wurde gefragt, sondern auch, ob sie im Vergleich zu Pillen und Pastillen, denen gegenüber sie Vorteile in Anspruch nahmen, insbesondere den des besseren Zerfalls, tatsächlich bessere Zerfallszeiten zeigten. 1881 veröffentlichte A. SCHNEIDER eine Untersuchung, in der er Tabletten gegen einen Standard (Vichy-Pastillen) (48) auf ihre Zerfallsgeschwindigkeit prüfte. Da kurz darauf weitere Arzneispezialitäten in Tablettenform auf dem Markt erschienen, dehnte er die gleiche Untersuchung auch auf die Neuerscheinungen aus. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Es kann insgesamt festgestellt werden, daß die Zerfallsgeschwindigkeiten der Tabletten einerseits derjenigen der Vichy-Pastillen weit überlegen waren, andererseits unterschiedlich, je nach Wasserlöslichkeit der Tablettenkomponenten, ausfielen. Tabletten aus Wirkstoffen, die in Wasser nur geringe Löslichkeit zeigten, zerfielen gar nicht (49, 50).

Tablettenrezeptur (g)		Zerfallszeit (min)
Coffein. citr. Sacchar. Lact.	0,05 0,2	5 - 30
Coffein. citr. Guarana	0,05 0,2	60
Flores Koso	0,5	30
Cortex Chin. Cortex Aurant.	0,2 0,05	10
Cortex Chin. Ferrum carbon.	0,2 0,05	30
Carbo	0,5	5
Ammonium bromat.	0,25	10
Ammonium chlorat.	0,25	10
Kalium chloric.	0,3	60
Natrium bicarbon.	0,25	30
Acidum salicyl.	0,5	kein Zerfall
Chininum bisulfur.	0,05	5 - 40
Chininum sulfur.	0,2	2
Morphinum muriat.	0,01	10
Morphinum muriat.	0,015	2
Pepsinum Pancreatin. Calc. phos.-lact. Acidum lact.	0,05 0,05 0,2 0,01	40
Vichy-Pastillen	-	60 - 240

Tabelle 10: Untersuchungsergebnisse von A. Schneider zur Zerfallsgeschwindigkeit handelsüblicher Tabletten (1881)

Derartige Analysenergebnisse mußten die Tablettenrezepturen hinsichtlich Auswahl geeigneter Zusatzstoffe früher oder später beeinflussen. Vor der Jahrhundertwende galt allerdings das Interesse nur selten analytischen Fragestellungen, so daß nicht erwartet werden konnte, daß auf nur vereinzelte Veröffentlichungen hin in kürzester Zeit alle bekannten Mängel der Tabletten hätten beseitigt werden können. Um 1890 tauchten daher in der Presse durchaus auch Meldungen von Ärzten wie diese auf:

> "In letzter Zeit mache ich die Beobachtung, dass die comprimirten Tabletten öfter den Darm unverändert passiren. Einem achtjährigen Knaben wurden gegen Fieber Antipyrintabletten à 0,5 gr. und einem zehnjährigen Phenacetintabletten à 0,5 gr. gegen Neuralgien verabreicht. In beiden Fällen durchwanderten die Tabletten den Darm vollständig unverändert."(51)

Die prompte Entgegnung auf diese Ansehen und Ruf der Tablette erheblich beeinträchtigende Notiz lieferte DIETERICH, einer der Wegbereiter der deutschen pharmazeutischen Industrie. Wegen der Bedeutung dieser Entgegnung, die den damaligen Kenntnisstand zur Tablettenfertigung anschaulich umschreibt, sei sie im folgenden auszugsweise wiedergegeben:

> "... Beim Lesen dieses so allgemein gehaltenen Vorwurfs musste man glauben, dass diese neuere, aber doch schon sehr verbreitete Arzneiform der komprimirten Tabletten ein grosser Irrthum sei. ... Es sei mir gestattet, zur Beantwortung dieser Löslichkeitsfrage Einiges beizutragen.
>
> Schon vor Jahren stellte A. Schneider Versuche über die Löslichkeit komprimirter Medikamente an und berichtete ..., dass z. B. Salicylsäure völlig unlöslich war, dass sich dagegen eine ganze Reihe anderer Stoffe rasch in Wasser lösten, bez. in Pulver zerfielen. Ich will durchaus nicht bestreiten, dass auch heute noch infolge entweder von Unkenntniss oder von Nachläs-

sigkeit - wir haben etwas Aehnliches vor nicht langer Zeit bei den Kreosotpillen erlebt - unlösliche Tabletten im Handel sind. Dem gegenüber muß ich aber betonen, dass alle Stoffe ohne Ausnahme trotz des hohen Druckes in löslichen Zustand gebracht werden können und zwar durch entsprechende Zusätze. Ausser der oben schon erwähnten Salicylsäure geben u. A. kohlensaure und gebrannte Magnesia Täfelchen, welche an Porzellanmasse erinnern. Aehnlich verhalten sich Antifebrin, Bismutum subnitricum, Chinin, Lithium carbonicum, Phenacetin, Salol, Sulfonal u. A.

Das einfachste Mittel, die Löslichkeit zu bewirken, ist eine Zwischenlagerung von Zuckerpulver; es genügt dies vollständig bei Bismut, Chinin, Lithion, Magnesia und Salol. Bei den übrigen oben genannten reicht der Zucker noch nicht hin. Man setzt dann ausser Zucker einen Quellkörper (10 - 25 pCt. Tragantpulver) zu und erzielt damit, dass die Tabletten beim Zusammenbringen mit Wasser aufquellen und in kurzer Zeit zerbersten. Nur Salicysäure widersteht auch diesem Hilfsmittel und wird dadurch zwar löslich, bedarf dazu aber längere Zeit. Ein Zerbersten der Tablette erreiche ich aber auch hier, wenn ich ausser Zucker und Tragant noch 10 pCt. Natriumbicarbonat anwende. Pflanzenpulver werden entweder ohne jeden Zusatz oder mit Hilfe von etwas Gummischleim komprimirt; nur ist es nothwendig, dass höchst feine Pulver verarbeitet werden. ... Für den Einkauf von Tabletten möchte ich eine Prüfung auf ihre Wasserlöslichkeit dringend empfehlen, um so mehr, als es auch von diesem Artikel bereits Marktwaare zu "herabgesetzten" und "abermals herabgesetzten" Preisen gibt."(52)

Mit diesen Äußerungen setzte DIETERICH einen starken Akzent auf einen Tätigkeitsschwerpunkt des Apothekers, der mit dem immer stärkeren Angebot abgabefertiger Arzneimittel der Industrie eine immer größere Bedeutung erhielt: die Qualitätskontrolle (53).

Eine Notiz zur Qualität "comprimirter Tabletten" kurze Zeit darauf läßt erkennen, daß intensiv an dem Ziel gearbeitet wurde, qualitativ hochwertige Tabletten produzieren zu können. So hieß es 1892 über die Erzeugnisse aus der "DR. KADE'S ORANIEN-APOTHEKE", Berlin, die auf der internationalen Ausstellung für das Rote Kreuz, Armeebedarf usw., Leipzig, präsentiert wurden, daß dieselben "jetzt in vorzüglichen Eigenschaften" fabriziert würden (54). A. SAUTER, Genf, der erste Schweizer Unternehmer, der die industrielle Produktion von Tabletten aufnahm, differenzierte 1892 bereits drei verschiedene Gruppen für oral einzunehmende Tabletten: Lutschtabletten, Tabletten, die unzerkaut geschluckt und Tabletten, die zuvor in Wasser gelöst werden sollten, wobei jeder Gruppe selbstverständlich ein unterschiedliches Rezepturprinzip zugrunde lag (55).

Als Alternative gegenüber Bemühungen um eine Verbesserung der Zerfallsgeschwindigkeit von Tabletten wurde unter anderem das Argument in die Diskussion eingebracht, harte Tabletten einfach zerkauen und die Bruchstücke dann mittels geeigneter Flüssigkeit herunterschlucken zu lassen; das Schlucken der unversehrten Tablette dagegen sei ohnehin die ungeschickteste Art der Einnahme: Argumente, die allerdings keinerlei Unterstützung gefunden haben und sehr schnell wieder verstummt sind (56).

1897 ist bereits soviel Selbstbewußtsein hinsichtlich optimaler Tablettierung gewachsen, daß die Herstellung unlöslicher Tabletten als "geradezu pharmazeutischer Barbarismus" bezeichnet wurde (57).

Nachdem sich das Verfahren der Preßgutgranulierung allgemein durchgesetzt hatte, und Komprimate von höherer mechanischer Stabilität erzeugt werden konnten, weckte dies erneut die ursprüngliche Frage an die Tablette, inwieweit derartig harte Preßlinge überhaupt ausreichend schnell zerfielen. Nach BLASCHNEK waren Tabletten, deren Granulatvorstufe mittels Dextrin,

Gummi arabicum, Traganth, Zucker oder gezuckerter Stärke hergestellt wurden, hinsichtlich ihrer Zerfallsgeschwindigkeit als ungünstig zu beurteilen. Sie wiesen sowohl im künstlichen Magensaft als auch in Wasser eine Formbeständigkeit von über 24 Stunden auf. Nach den Erfahrungen des Autors hätte bei löslichen Arzneimitteln auf Klebe- und Bindemittel verzichtet werden können; günstige Resultate wären auch ohne Granulation nur durch Zumischung von 10 - 12 % grobkörniger Stärke zu erzielen (58).

Bemerkenswert an diesem Hinweis ist, daß die Studien von SCHNEIDER (1881) und die von BLASCHNEK (1909) über ein Vierteljahrhundert auseinanderliegen. Ursprünglich wiesen Tabletten eine Zerfallszeit von wenigen Minuten bis zu einer Stunde auf. Ihnen lag als Herstellungscharakteristik der Verzicht auf Zusatzstoffe mit Ausnahme von Füllstoffen sowie das Komprimieren unter mäßigem Kraftaufwand zugrunde (59). 27 Jahre später wurde die Tablettiermasse mit Granulierhilfsstoffen aufbereitet, einerseits, weil die Maschinen den Einsatz gut fließfähigen Materials erforderten, andererseits, weil eine höhere mechanische Belastbarkeit von den Tabletten verlangt wurde. Es scheinen jedoch gerade diese Umstände zunächst dazu beigetragen zu haben, daß eine Reihe von Rezepturen immer noch zu Komprimaten mit völlig unzureichenden Zerfallszeiten führten: die optimale Balance zwischen Preßkraft, Fließverhalten und Auswahl der geeigneten Hilfsstoffe (Parameter, die ihrerseits wieder vom Typ der jeweils eingesetzten Tablettiermaschine sowie von den chemisch-physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe beeinflußt wurden) war immer noch eine Frage des Experimentierens, damit eine Frage der Empirie.

Immerhin hat das DAB 5 von 1910 insofern eine Qualitätsnorm aufgestellt, als es für Tabletten eine Zerfallszeit in Wasser von 37° C von maximal 30 Minuten forderte. Die nachstehende Tabelle 11 gibt Auskunft darüber, inwieweit einige der gängig-

Präparat	(g)	Hersteller	Zerfall (min)
Acetylsalicylsäure	0,50	Heyden AG, Radebeul	12
Adalin	0,50	F. Bayer & Co., Elberfeld	3
Antisklerosin	0,50	Wilh. Natterer, München	25
Aperitol	0,50	J. D. Riedel AG, Berlin	28
Aspirin	0,50	F. Bayer & Co., Elberfeld	10
Atophan	0,50	E. Schering, Berlin	3
Chinin. hydrochlor.	0,50	Burroughs Wellcome & Co., London	30
Citrophen	0,50	Dr. J. Roos, Frankfurt a.M.	360
Darman	0,20	Darman-Werk, Frankfurt a.M.	30
Diplosal	0,50	C.F. Boehringer Söhne, Waldhof	1
Extr. Cascar. Sagr.	0,15	E. Engelhard, Frankfurt a.M.	45
Hexamethylentetramin	0,50	E. Engelhard, Frankfurt a.M.	15
Jodipin	1,00	E. Merck, Darmstadt	480
Jodglidine	0,80	Dr. Klopfer, Dresden	25
Lecithin	1,00	Penschuck, eig. Pressung	25
Lecithin c. Ferro	1,00	Penschuck, eig. Pressung	15
Lecithin-Hämoglobin	1,00	Penschuck, eig. Pressung	30
Pantopon	0,10	Hoffmann-La Roche & Cie., Basel	15
Phenacetin. comp.	0,30	Burroughs Wellcome & Co., London	12
Purgen	0,25	Dr. Bayer & Co., Budapest	45
Rad. Rhei	0,25	unbek. Herkunft	90
Rad. Rhei	0,25	unbek. Herkunft	100
Rad. Rhei	0,25	Penschuck, eig. Pressung	40
Salipyrin	1,00	J.D. Riedel AG, Berlin	1440
Pyraz.phenyld.salicyl.	1,00	Penschuck, eig. Pressung	7
Stypticin	0,15	E. Merck, Darmstadt	22
Styptol	0,15	Knoll & Cie., Ludwigshafen	25
Urotropin	0,50	E. Schering, Berlin	10

Tabelle 11: Untersuchungen zur Zerfallszeit handelsüblicher Tabletten von H. Penschuck (1911)

sten Tabletten des Handels diesen Qualitätsanforderungen entsprachen. Es zeigte sich, daß diese DAB-Norm größtenteils bereits erfüllt wurde, andererseits immer noch Komprimate mit unbefriedigenden Zerfallszeiten im Verkehr waren (60). Eine Garantie für zufriedenstellende Zerfallszeiten konnte nicht gegeben werden. Der Arzt wurde darauf aufmerksam gemacht, daß nur frisch verpreßte Tabletten in jedem Fall einen guten Zerfall zeigten. Dieser indirekte Hinweis auf die Nachhärtung der Tabletten in Abhängigkeit von ihrer Lagerzeit begründete zusammen mit der gleichzeitig (um 1910) einsetzenden Gehaltsbestimmung der Tablette den Beginn der heutigen Stabilitätstests.

Sehr schnell fanden erfolgreiche Produkte Nachahmer. Daß hinter den führenden Markenprodukten jedoch langjährige Erfahrung, insbesondere auf dem Gebiet der Tablettierung, steckte, verdeutlichte sich daran, daß die Nachahmer-Produkte in der Regel eine völlig unzureichende pharmazeutische Qualität aufwiesen (61). Diese Situation führte dazu, daß die Ärzteschaft vermehrt über Therapieversager nach Verordnung kostengünstiger Arzneimittel in Tablettenform klagte, wodurch wiederum die Analytik Aufschwung erhielt, denn es galt, die überlegene Qualität der Markenprodukte einerseits, andererseits das an sich gute Image der Tablette zu bestätigen und aufrechtzuerhalten. Dem Verwender der Tablette (Arzt und Patient) wurde folgende Empfehlung gegeben:

> "... Bei der Verordnung von Aspirin überzeuge man sich, daß auch dieses und keine Acetylsalicylsäure abgegeben wurde, was an der Krystallform ... und bei den Tabletten an dem Garantiezeichen der Fabrik zu erkennen ist; denn die Substituierung des Aspirins durch die billige Acetylsalicylsäure hat in der letzten Zeit derartig zugenommen, daß die Elberfelder Farbenfabriken wiederholt gerichtlich gegen Apotheker vorgehen und in den Fachzeitschriften vor Unterschiebungen warnen mußten." (62)

Wurde 1920 noch über die Ursache unzureichender Zerfallsgeschwindigkeit publiziert (63), so konnte um 1930 bereits die berechtigte Hoffnung ausgesprochen werden, "daß wohl in absehbarer Zeit die 'schwerlösliche' Tablette überhaupt verschwunden sein wird" (64).

In diese Zeit, als das Wissen über die Herstellung von Tabletten schon viel von seinem empirischen Charakter verloren hatte (65), fiel eine Veröffentlichung, die die alte BROCKEDONsche Absicht, eine Arzneiform zur Verfügung zu stellen, die sicherer und rascher zerfiel als die Pille oder Pastille, experimentell bestätigte: die stets und oft überwiegend aus Bindemitteln bestehende Pille war der modernen, in kürzester Zeit zerfallenden Tablette, die kein oder nur wenig Bindemittel enthielt, weit unterlegen (66).

5.4.2 Gewichtskonstanz/Dosiergenauigkeit der Wirkstoffe

Neben der Beobachtung der Zerfallseigenschaften von Tabletten galt der Untersuchung ihrer Gewichtskonstanz und Einhaltung des deklarierten Gehaltes an wirksamer Substanz nicht weniger starkes Interesse. Die ersten Analysen waren - gemessen an heutigem Standard - spärlich in ihren Aussagen: 1881 stellte SCHNEIDER lediglich fest, daß die Tabletten von R. H. PAULCKE, Leipzig, vom angegebenen Durchschnittsgewicht nur wenig abwichen (67, 68), während die Redaktion der Pharmazeutischen Zentralhalle über Tabletten, die ihr von SAUTER zwecks Untersuchung überlassen worden sind, immerhin aussagen konnte, daß für die 0,5 g Tabletten Abweichungen von + 2 % bis - 8 % vom Sollgewicht ermittelt werden konnten (69).

Um die Jahrhundertwende wurden entsprechende Analysen bereits aufwendiger. Es wurde nicht nur die Abweichung vom Durchschnitts- und Sollgewicht bestimmt, sondern auch nach Bestim-

mungsmethoden für die wirksamen Bestandteile gesucht, um Abweichungen vom deklarierten Gehalt bestimmen zu können.

Ohne daß es gesetzgeberischer Qualitätsnormierung bedurfte, waren sich Tablettenhersteller darin einig, daß im Sinne der Qualitätssicherung eine gewisse Schwankungsbreite innerhalb des Gewichtes maschinell erzeugter Tabletten nicht überschritten werden sollte. Eine Abweichung von ± 5 % vom Durchschnittsgewicht wurde als akzeptabel empfunden; weiter gesteckte Grenzen würden nach Ansicht der Hersteller zur Sorglosigkeit beim Produzieren verleiten.

Die ersten verfügbaren, jedoch nicht repräsentativen Daten zur Gewichtsanalyse stammten aus Amerika und zeigten, daß 50 % der untersuchten Tabletten um mehr als ± 5 %, 41 % mehr als ± 6 % und immer noch 23 % mehr als ± 7,5 % vom Durchschnittsgewicht abwichen (vgl. Abb. 43) (70).

Neben dem Gewicht wurde beispielsweise in der pharmakologischen Abteilung der FARBENFABRIKEN VORM. BAYER & CO., Elberfeld, auch der Gehalt an wirksamen Bestandteilen von Tabletten untersucht. Der Mitarbeiter H. DRESER stellte fest, daß sich die Gewichts- und Gehaltsdaten jeder Tablette zueinander keineswegs proportional verhielten, und schloß daraus folgerichtig, daß das Preßgut nicht homogen gemischt war. Dabei räumte er ein, daß bei entsprechender Differenz der spezifischen Gewichte der Rohstoffe durch das fortwährende Schütteln des Fülltrichters eine partielle Entmischung provoziert werden könnte, auch wenn zuvor homogen durchmischt worden war (71). Weitere Hinweise auf ähnliche Untersuchungen in der Folgezeit waren äußerst selten (72).

Erst um 1910 und später wurden vermehrt Untersuchungen veröffentlicht, die auch dieses analytische Problem berücksichtigten (73, 74, 75). Die Qualität der Tabletten schien in der Zwi-

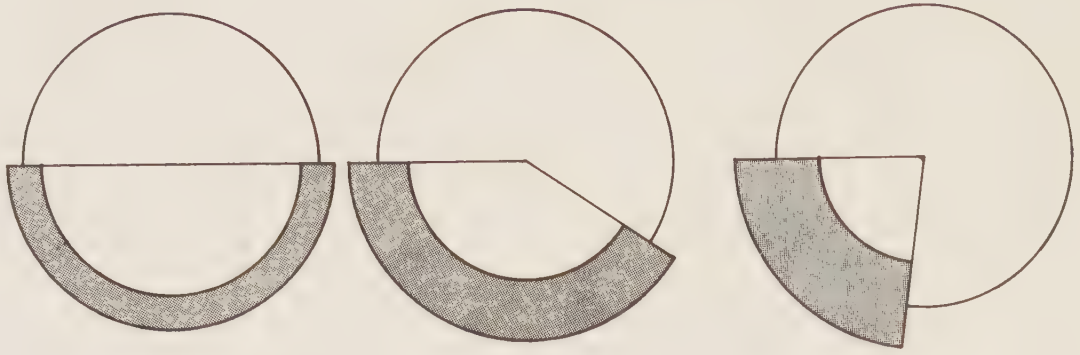


Abb. 43: Gewichtskonstanz von Tabletten (nach Kebler, 1914)

schenzeit hinsichtlich Gewichtskonstanz und Wirkstoffgehalt so gut geworden zu sein, daß Produkte, die den allgemeinen Standard nicht erreichten, öffentlich mit den Mitteln der Analytik bloßgestellt wurden (76).

Die damalige amerikanische oberste Bundesgesundheitsbehörde bewertete solche stichprobenartigen Untersuchungen, wie sie den wenigen Veröffentlichungen zugrunde lagen, als eine Art Momentaufnahme. Generelle Aussagen für die große Mehrheit aller Tablettenarten auf dem Markt konnten von diesen Untersuchungsergebnissen nicht abgeleitet werden. Hierzu wäre es notwendig gewesen, den Umfang der Untersuchungen in jeder Hinsicht weiter auszudehnen. In Amerika wurden aus diesem Anlaß in einer großangelegten Aktion zur Untersuchung der Gewichtskonstanz Tabletten nicht nur von Mustern, die der Hersteller zur Verfügung stellte, sondern auch von Packungen derselben Sorte aus dem Regal des Händlers sowie aus der laufenden Produktion analysiert. Bei jedem Erzeugnis wurden 25 Einzelwägungen durchgeführt. Als Resultat stellte sich heraus, daß 57 % der Proben die $\pm$ 5 %-Grenze überschritten, 44 % die $\pm$ 6 %- und 28 % die $\pm$ 7,5 %-Grenze. Gemessen an der damalig herrschenden Auffassung, erst recht am heutigen Standard der Arzneibücher, konnte daher von den Tabletten auch um 1910 noch nicht generell von einem Qualitätsprodukt gesprochen werden (77).

Desgleichen wurden die Angaben zum deklarierten Gehalt an wirksamen Bestandteilen untersucht, weil die wenigen vorliegenden Veröffentlichungen zum Teil widersprüchliche Analysenergebnisse beinhalteten. Fand O. LIEBREICH keinerlei Abweichung vom deklarierten Gehalt (78), stellten E. J. PARRY und P. A. ESTCOURT, die 1894 übrigens als erste derartige Daten veröffentlichten, bei 41 % der untersuchten Tabletten immerhin eine Abweichung von $\pm$ 5 % des deklarierten Gehaltes fest (79). Ein weiteres Beispiel lieferte die Untersuchung an Wirkstoffen vom Phenol-Typ: während W. A. PUCKNER und A. H. CLARK bzw. PUCKNER und W.

S. HILPERT Abweichungen bis zu - 78 % vom deklarierten Gehalt analysierten (80, 81, 82), konnten E. SEEL und A. FRIEDERICH lediglich eine Abweichung von max. - 10 % feststellen (83).

Wenn diesen Untersuchungen nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe, sondern auch verschieden alte Tabletten (ohne daß hierüber genaue Angaben gemacht wurden) zugrunde lagen, demnach ein unmittelbarer Vergleich kaum möglich war, wiesen sie dennoch darauf hin, daß nicht immer eine Übereinstimmung zwischen deklariertem und analytisch bestimmtem Gehalt bestand. Übereinstimmend damit lauteten die Ergebnisse des U.S. Department of Agriculture, Drug Division, zur Konstanz des Wirkstoffgehaltes: von 324 Tablettensorten zeigten 36,7 % eine Gehaltsabweichung von ± 10 %, 30,9 % eine von ± 12 %, 24,5 % eine von ± 15 % und 17,8 % eine von ± 20 % (84).

Derartig breit angelegte Untersuchungen zur Qualität der Tabletten hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Dosierung führten 1948 zur Aufnahme entsprechender Analysenmethoden (Content Uniformity/Weight Variation) in die U.S. Pharmacopoea (85).

Parallel zur Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile in Tabletten entwickelte sich ein Kenntnisstand darüber, welche Wirkstoffe überhaupt in Form von Tabletten verfügbar gemacht werden sollten. So stellte sich beispielsweise heraus, daß, bedingt durch die thermische Labilität von Suprarenin, Novocain-Suprarenin-Tabletten für den kriegsmäßigen Einsatz im Felde untauglich waren (86). Darüberhinaus wiesen derartige Tabletten eine Neigung zur Verfärbung auf (87). Abgeraten wurde beispielsweise auch von der Tablettierung von Phenol, flüchtigen Substanzen vom Phenol-Typ bzw. generell flüchtigen Substanzen (Kampfer, Ammoniumchlorid, Nitroglyzerin etc.). War eine diesbezügliche ärztliche Verschreibung dennoch einzuhalten, so sicherte sich der auf seinen guten Ruf bedachte Hersteller entsprechend ab, indem er auf dem Abgabegefäß eine Garantiever-

zichtserklärung anbrachte (88).

5.4.3 Ergebnis

Die Tablette unterlag sehr bald (um 1910) einem Programm analytischer Untersuchungen, das dem heutigen im wesentlichen vergleichbar ist. Im deutschen Sprachraum waren es besonders SEEL und FRIEDERICH, die die analytischen Anforderungen an die Tablette formulierten.

Wesentlich schien ihnen, daß nicht nur die Wirkstoffe dem jeweiligen Kenntnisstand entsprechend untersucht, sondern deren Dosierung in den einzelnen Tabletten geprüft würde. Darüberhinaus waren die typischen Tabletteneigenschaften zu untersuchen (Bruchfestigkeit, Zerfallszeit). Als Ursache dafür, daß Arzneistoffe in Tablettenform keine, nur eine mäßige oder eine ungleichmäßige Wirksamkeit besaßen, wurden verantwortlich gemacht:

- die mangelnde Reinheit der Wirkstoffe (besonders bei Nachahmerprodukten),
- die ungenügende Wirkstoffkonzentration pro Tablette,
- die mangelnde Gewichtskonstanz,
- die falsche Lagerung (Feuchtigkeit, Temperatur),
- das Alter der Tabletten (Wirkstoffverlust, Nachhärtung),
- der mangelnde Zerfall (ungeeignete Hilfsstoff-Auswahl).

Ohne daß ein kausaler zeitlicher Zusammenhang hergestellt werden kann, läßt sich feststellen, daß die analytischen Bemühungen, die Qualität der Tabletten zu prüfen, eine direkte Auswirkung auf die Galenik hatten, deren Aufgabe es war, das Preßgut so vorzubereiten, daß es maschinengerecht verarbeitet werden konnte und die Tablette im therapeutischen Einsatz nicht versagte.

Der Beginn industrieller Tablettenproduktion

6.1 Die Anfänge der industriellen Tablettenproduktion in England und Amerika

Nachdem BROCKEDON 1843 damit begonnen hatte, Natron, Natriumchlorid, Kaliumchlorid und ähnliche Tabletten herzustellen, war das Interesse an derartigen Produkten 10 Jahre später bereits so groß, daß der Wunsch bestand, diese auch aus Transportgründen interessante Arzneiform auf der ganzen Welt verfügbar zu haben (1). So wurde nach England als Ursprungsland Nordamerika die zweite Großregion, in der die Tablette ab 1854 weitere Verbreitung fand. Einer der ersten amerikanischen Drogisten, der BROCKEDONs Tabletten vertrieb, war um 1860 FREDERICK BROWN, Philadelphia, zusammen mit H. S. ROBERTSON. Er war mit BROCKEDONs Tabletten regulär bevorratet und konnte einen regen Absatz verzeichnen (2).

Wahrscheinlich der erste Amerikaner, der komprimierte Arzneimittel selbst herstellte und vertrieb, war seit 1862 der Grossist DUNTON (3). Während die Entwicklung von DUNTONs Geschäft in Ermangelung historischer Dokumente nicht nachvollzogen werden kann, ist für die Brüder JOHN und FRANK WYETH, Firmengründung 1860 in Philadelphia, bekannt, aus welchem kaufmännischen Interesse sie sich der Tablettenproduktion annahmen. In Gesprächen mit einem ihnen befreundeten Arzt (JOHN V. SHOEMAKER) wurde deutlich, daß Patienten auf die Aushändigung der verordneten Arznei in den Apotheken in der Regel über Gebühr lange warten mußten und so dem Arzt wie den Patienten ein großer Gefallen damit getan werden könnte, wenn die verordneten Arzneien in immer gleicher Qualität jederzeit und an jedem Ort sofort verfügbar wären. Es bestand Einigkeit darüber, daß dieser Gedanke von einem Großteil der Ärzte favorisiert werden würde (4).

Um mit vertretbarem wirtschaftlichem Aufwand Tabletten in großer Zahl für die ärztliche Verordnung herstellen zu können,

war es nötig, sich von der bis zu dieser Zeit üblichen Tablettenfertigung von Hand zu trennen. Dieses Ziel erreichten die Brüder WYETH, nachdem ihr Chefmechaniker 1872 eine entsprechende leistungsfähige Maschine konstruiert hatte (vgl. Kapitel 4.3.2.3.2), so daß dadurch die Herstellungskosten für Tabletten gesenkt werden konnten (5).

Gemäß den Angaben der Firma JOHN WYETH & BROTHER läßt sich das Jahr 1877 in etwa als zeitliche Zäsur dafür angeben, ab wann die amerikanische Ärzteschaft vermehrt Verschreibungen in Tablettenform formulierte. Während vor diesem Zeitraum die Gesamtheit der Ärzteschaft sich der Tablette gegenüber eher zurückhaltend verhielt und in der Regel nur Einzelsubstanzen als Tablette verordnete, folgten nach 1877 Tablettenverordnungen auch in Form von Kombinationspräparaten. Offensichtlich hatten die Ärzte die Vorteile einer Medikation in Tablettenform erkannt (6).

Nach JOHN WYETH & BROTHER wandte sich seit 1872 als eine der ersten die Firma PARKE DAVIS, Detroit, der Tablettenproduktion zu (7). Der Produktionsdruck amerikanischer Tablettenhersteller entwickelte sich derart, und der Handel mit diesen Produkten war so ausgedehnt, daß in England, dem Ursprungsland der Tablette, bereits Unmutsäußerungen gegen die amerikanische Konkurrenz laut wurden (8).

Daß die Tablette in den Vereinigten Staaten eine weite Verbreitung gefunden hatte, lag nicht nur an der unternehmerischen Initiative eines FRANK und JOHN WYETH oder der Begeisterung der Ärzte für eine praktische Arzneiform, sondern auch daran, daß es in den Vereinigten Staaten der damaligen Zeit kein Apothekenwesen gab, das ähnlich demjenigen des Deutschen Reiches umfangreichen gesetzgeberischen Regelungen unterlag, so daß für Neuerungen aller Art freier Spielraum gegeben war. Andererseits war keine Organisation vorhanden, die eine systematische

Versorgung des Staatsgebietes mit Pharmazeutika ermöglicht hätte. In weiten Regionen war oft überhaupt keine Arzneimittelabgabestelle vorhanden, so daß insbesondere in den westlichen Territorien den Farmern nichts anderes übrig blieb, als sich die wichtigsten Medikamente auf Vorrat zu besorgen. Auf diesem Bedürfnis basierte das unternehmerische Konzept der in dieser Zeit gegründeten amerikanischen Unternehmen: Angebot einer Arzneimittelversorgung auf Basis einer dosiergenauen, überall in der gleichen Art sofort erhältlichen, haltbaren, transportablen Darreichungsform, der Tablette (9).

Damit ihre pharmazeutischen Produkte bei der Ärzteschaft bekannt und eingeführt würden, schickten die amerikanischen pharmazeutischen Unternehmer von Anfang an Ärztebesucher in die Praxen. Einer der wohl später berühmtesten war der junge BURROUGHS (Studium der Pharmazie in Philadelphia), der als Repräsentant der Firma JOHN WYETH & BROTHER die Ärzte über neue Arzneimittel informierte.

Als BURROUGHS 1878 nach London kam, gründete er dort seine eigene Firma, die S.M. BURROUGHS & CO., zum Vertrieb der Erzeugnisse von WYETH und anderen Firmen (10). Da in England Tabletten bereits von mehreren pharmazeutischen Unternehmen angeboten wurden (11), konnte BURROUGHS davon ausgehen, daß die Tabletten auch in ihrem Mutterland eine gewisse Bekanntheit und Akzeptanz bei Arzt und Patient gewonnen hatten. Außerdem war die Seemacht England der wohl günstigste Ausgangspunkt für ein internationales Geschäft. Als BURROUGHS seinen Studienkollegen WELLCOME fragte, ob er nicht sein Teilhaber werden wollte, ließ er sich von der Überzeugung leiten, daß es lohnend sein müsse, sich darauf zu konzentrieren, auf dem Arzneimittelmarkt exakt dosierte Medikamente in Tablettenform anzubieten. WELLCOME unterzeichnete 1880 den Gesellschaftervertrag mit BURROUGHS, und 1882 begannen sie in London die Produktion eigener Präparate. Kurz darauf übernahmen sie das von BROCKEDON gegründete

Unternehmen (12).

Im Jahre 1884 ließ sich BURROUGHS WELLCOME & CO. den Begriff "Tabloid" als Warenzeichen für ihre Erzeugnisse schützen und betrieb für ihre Tabloids intensiv Werbung in Fachkreisen (13). Diese Präparate waren folgendermaßen charakterisiert:

> "Die 'Tabloid'-Präparate, ..., enthalten nur die reinsten Arzneistoffe, deren Verwendung demgemäß die bisher höchste therapeutische Wirksamkeit sichert; sie sind genau dosiert, äusserst kompendiös und daher leicht mitführbar und halten sich in jedem Klima. Bei der Herstellung eines jeden 'Tabloid'-Präparats wird dem jeweiligen Verwendungszweck und den spezifischen chemischen Eigenschaften der darin enthaltenen Arzneistoffe Rechnung getragen. Demzufolge werden 'Tabloid'-Präparate, die eine allgemeine therapeutische Wirkung hervorrufen sollen, derart hergestellt, dass sie sich nach Verabreichung sofort lösen resp. zerfallen, während solche, die eine lokale Wirkung (z.B. auf den Hals) auszuüben bestimmt sind, derartig zusammengesetzt werden, dass sie sich nur langsam auflösen und so eine möglichst langdauernde Wirkung ihrer Ingredienzien gestatten. 'Tabloid'-Präparate, die unangenehm schmeckende Arzneistoffe enthalten, sind mit einem dünnen Überzug aus weissem Zucker versehen, welcher im Magen leicht löslich ist, während diejenigen, die ihre Wirkung erst nach dem Passieren des Magens entfalten sollen, von einer Keratinschicht umgeben sind, die nur in den alkalischen Darmsekreten löslich ist."(14)

Um einerseits die Praktikabilität der Tabloids auf Reisen zu demonstrieren, andererseits für eine starke Publizität ihrer Produkte zu sorgen, rüstete BURROUGHS WELLCOME & CO. Forschungsreisen jeder Art mit Tabloid-Reiseapotheken aus. Darüber hinaus wurden militärische Expeditionen sowie Pioniere der Luftfahrt mit entsprechenden Tabloid-Erste-Hilfe-Sets versorgt. BURROUGHS WELLCOME & CO. konnte sicher sein, daß ihre Tabloid-

Sets in den Reiseberichten nicht unerwähnt blieben (15, 16).

Die schnelle Akzeptanz, die die Tabloids auch im Deutschen Reich errungen haben, wäre nicht möglich gewesen, wenn sie sich nicht durch hohe Qualität hinsichtlich eingesetzter Rohstoffe, Dosiergenauigkeit und Gewichtskonstanz ausgezeichnet hätten (17, 18, 19, 20).

Zu BURROUGHS' und WELLCOMEs Unternehmensphilosophie gehörte es nicht nur, galenisch hochwertige Produkte zu erzeugen, sondern auch, sich an der Arzneimittelforschung direkt zu beteiligen. Als zum Beispiel das Interesse an der pharmakologischen Bedeutung verschiedener animalischer Hormonpräparate aufkam, waren BURROUGHS WELLCOME & CO. die ersten, denen es gelang, ein haltbares, therapeutisch zuverlässig wirksames Präparat der Schilddrüse herzustellen, an dem sich bis weit nach der Jahrhundertwende die Medizin orientierte. Ähnliche Intensionen verfolgte die Firma mit anderen Stoffgruppen, wie z.B. den Alkaloiden des Mutterkorns oder des Strophanthus-Samens, Interessen, die sich ideal mit der attraktiven Arzneiform der Tabloids verbinden ließen (21).

6.2 Bewährungsprobe der Tablette in ziviler und militärischer Medizin

Bevor die Tablette im Deutschen Reich Gegenstand zum Teil erheblich restriktiver Gesetzesgebung geworden ist, hatte sie sich bereits im Sinne einer idealen Arzneiform bewährt. Sie fand nicht nur in England und Amerika weite Verbreitung, sondern auch bei den deutschen Ärzten, sowohl im zivilen wie auch im militärischen Bereich (22).

Intensive Beachtung durch die deutsche Ärzteschaft fand die Tablette im Zusammenhang mit der Organtherapie. Ermutigt durch

frühere therapeutische Erfolge mit organischen Heilmitteln, wie zum Beispiel dem Diphtherieserum, wurde versucht, die Schilddrüsenbehandlung mit anorganischen Jodsalzen durch Einsatz animalischen Schilddrüsenmaterials zu verbessern. Nach therapeutisch wenig zufriedenstellenden Vorversuchen (Verträglichkeitsprobleme, mangelnde Reproduzierbarkeit der Therapieergebnisse) mit Schilddrüsenimplantationen und parenteralen Darreichungsformen von Schilddrüsenextrakten blieb als Alternative noch die orale Applikation des Organmaterials. Die Schilddrüse jedoch roh verzehren zu lassen, widersprach den Möglichkeiten der zeitgenössischen Pharmazie. Es bot sich daher an, diesen Rohstoff als Pille, Pastille oder Tablette darzureichen.

Der erste, der haltbare orale Schilddrüsenpräparate fabriziert hat, war ein Apotheker namens WHITE in London. Er stellte einen Extrakt aus Schilddrüsenmaterial her, gewann daraus ein wirksames Präzipitat, das er getrocknet und pulverisiert zu Tabletten verpreßte (23). Um 1894 war im Deutschen Reich das Interesse an Schilddrüsentrockenpräparaten insbesondere in Tablettenform nicht zuletzt wegen der Sorgfalt, welche der Produktion dieser Präparate gewidmet wurde, in medizinischen und pharmazeutischen Kreisen sehr groß. Die Medizin, die zuvor bevorzugt englische Präparate eingesetzt hatte, anerkannte mehr und mehr auch deutsche Produkte (24).

Unter dem Eindruck der Schilddrüsentherapie ließ LEOPOLD LANDAU 1895 in Berlin Patientinnen mit ovariellen Ausfallserscheinungen auf Anregung seines Bruders THEODOR mit Ovarialpräparaten behandeln. Nachdem in einem Vorversuch erfolgreich zunächst frische Eierstocksubstanz in Oblaten verabreicht wurde, sah sich Landau veranlaßt, das Mittel seinen Patientinnen in einer appetitlicheren, handlicheren und dosierbaren Form zur Verfügung zu stellen. Dr. FREUND, der Besitzer der Berliner CONCORDIA-APOTHEKE, hat zu diesem Zweck Tabletten hergestellt. Es wurden Ovarien von Schweinen und Kühen getrocknet, pulverisiert

und unter Zusatz einer geringen Menge eines nicht näher bezeichneten Konstituens zu Tabletten, deren jede 0,5 g Trockensubstanz enthielt, verpreßt (25, 26).

Infolge reger Werbeaktivitäten für die Organpräparate aus seinem Hause, aber auch durch seine Streitigkeiten mit E. MERCK, Darmstadt, über die rechtmäßige Benutzung der Bezeichnung "Ovariin" und der Qualität seiner eigenen Organpräparate im Vergleich zu denjenigen MERCKs trug FREUND viel zur Publizität der Tabletten und ihres therapeutischen Einsatzes in der Medizin bei (27, 28). Im Gegensatz zu FREUND warb MERCK für seine Organtrockenpräparate weniger absatzorientiert mittels Anzeigen sondern mehr auf das wissenschaftliche Ansehen seiner Produkte bedacht mit Veröffentlichungen, in denen unter anderem auf die hohe biologische und pharmazeutische Qualität der eingesetzten Rohstoffe hingewiesen wurde (29).

Die konkreten Vorläufer der Tablette im militärischen Bereich waren der Würfelzucker, der den losen Zucker ablösen sollte, zusammen mit komprimiertem Tee, der die voluminöse getrocknete Teedroge ersetzte, mit denen Armee und Marine bereits während der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts versorgt worden sind (30). Versuchen des Kriegsministeriums zufolge ließ sich die preußische Militär-Medizinalverwaltung davon überzeugen, daß maschinell komprimierte Tabletten eine genaue Arzneistoffdosierung besaßen sowie unter feldmäßigen Bedingungen von praktischem therapeutischen Nutzen waren (31). Unterstützung fanden derartige Untersuchungen durch die positiven Erfahrungen, wie sie beispielsweise bei der Anfertigung von Tabletten im Sanitätsdepot des königlich-bayerischen II. Armeekorps gemacht werden konnten. Besondere Bedeutung kam hier der Erarbeitung von Tablettenrezepturen zu, so die Kenntnis, welche Zusätze den Zerfall der Komprimate in Wasser förderten, welche ihn hinderten. Zur Herstellung selbst wurde eine Maschine von KILIAN eingesetzt (vgl. hierzu Kap.: 4.3.1.1.2.2) (32).

Die Beobachtung, daß arzneiliche Komprimate mit der Dauer der Lagerung eine immer längere Zerfallszeit zeigten, führte dazu, daß anstelle von Pulvern verstärkt die entsprechenden Substanzen in Tablettenform verordnet wurden, einerseits, um das Sanitätspersonal mit der neuartigen Arzneiform vertraut zu machen, andererseits, um die Bestände ständig aufzufrischen (33, 34).

Des weiteren bestand bereits ausreichend Gelegenheit, die Praktikabilität der Tablette unter kriegsmäßigen Bedingungen zu prüfen. Als Argumentationsmaterial für diese Darreichungsform dienten daher möglicherweise die Erfahrungsberichte der an den Feldzügen in Ostasien (35) und Südwestafrika (36) beteiligten Militärärzte und -apotheker (37).

Die militärische Verwendung der Tablette war mit dem Erlaß des Kriegsministeriums Nr. 3368/04, Anl. 1, sanktioniert und wurde in Ergänzung der mit Kabinettsorder vom 16.05.1891 erlassen Friedens-Sanitätsordnung seit 1904 im Heer berücksichtigt (38). Hierzu wurde von der Medizinalabteilung des Kriegsministeriums folgende verkürzt wiedergegebene Dienstvorschrift herausgegeben:

1. Tabletten sind genau dosierte Arzneizubereitungen;
2. Tabletten können raumsparend mitgeführt werden, sind ohne weitere Vorbereitung applizierbar und sollen die bisher verwendeten abgeteilten Pulver ersetzen;
3. für Sanitätseinheiten und Truppensanitätsausrüstungen sind die in Tabelle 12 aufgeführten Arzneimittel in Tablettenform vorgesehen;
4. Herstellung erfolgt in Sanitätsdepots;

...

8. mittels Gummistempel wird Tabletten eine Inhaltsangabe aufgestempelt;

...

12. Aufbewahrungsvorschriften;

...

15. Abgabebestimmungen unter Beachtung der Reichweitebe-
rechnungen der angelegten Tablettenvorräte (vgl. Tabel-
le 12(39)).

Gemäß Ziffer 2 dieser Dienstvorschrift wird deutlich, welche Arzneiform der eigentliche Vorläufer der Tablette war: weniger die Pille oder Pastille, sondern vielmehr das dispensierte Pulver zur innerlichen Anwendung, das in der medizinischen Truppenbetreuung zuvor offensichtlich eine bedeutendere Rolle gespielt hatte, als die der Tablette hinsichtlich ihrer äußeren Gestalt an sich näher stehenden Darreichungsformen.

Die Friedens-Sanitätsordnung wurde am 27.01.1907 von der Kriegs-Sanitätsordnung abgelöst, damit die Heeres-Sanitätsausrüstung für den Mobilmachungsfall neuzeitlich geregelt werden konnte. Was die Verwendung von Arzneimitteln in Tablettenform betraf, so wurde sie erweitert um:

- Pyramidonersatz (Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon-Tabletten),
- Urotropinersatz (Hexamethylentetramin-Tabletten),
- Veronalersatz (Diäthylbarbitursäure-Tabletten),
- Tannalbin-Tabletten (40).

Während des I. Weltkrieges wurde für das deutsche Heer die Bereitstellung weiterer Arzneimittel in Tablettenform erforderlich, so daß die planmäßige medikamentöse Versorgung mit Tabletten bei Kriegsende folgende Ergänzungen gefunden hatte:

Arzneimittelbezeichnung	Stärke (in g)	Reichweite (in Jahren)
Acidum acetylosalicylicum	0,5	keine Angabe
Acidum tannicum	0,06	9,6
Acidum tartaricum	0,75	5,6
Atropinum sulfuricum	0,001	keine Angabe
Chininum hydrochloricum	0,3	11,75
Tabl. anaestheticae: Cocainum hydrochloricum	0,1	keine Angabe
Morphinum hydrochloricum	0,025	
Natrium chloratum	0,2	
Folia menthae piperitae	2,0	7,0
Hydrargyrum bichloratum	0,5	4,1
Hydrargyrum chloratum	0,2	5,8
Morphinum hydrochloricum	0,01	10,75
Natrium bicarbonicum	1,0	6,6
Natrium carbonicum siccum	0,5	4,7
Pulvis Ipecacuanhae opiatus	0,3	8,6
Pulvis Ipecacuanhae stibiatus	0,65	12,4
Pyrazolonum phenyldimethylicum	0,5	1,7
Radix Rhei	0,5	5,3
Tablettae solventes: Ammonium chloratum	0,2	0,84
Succus liquiritiae crudus	0,2	

Tabelle 12: Die für Sanitätsformationen und Truppensanitätsausrüstungen vorgesehenen Arzneimittel in Tablettenform mit Reichweitenberechnung gemäß Verfügung des Kriegsministeriums Nr. 1457.6.1906 M.A., vom 10.09.1906

- Acidum boricum pulveratum, Tabletten zu 2,0 g,
- Bismutum subgallicum, Tabletten zu 0,5 g,
- Codeinum hydrochloricum, Tabletten zu 0,01 g,
- Digipuratum, Tabletten zu 0,1 g,
- Natrium chloratum, Tabletten zu 1,0 g,
- Perhydrit, Tabletten zu 1.0 g sowie
- Aspirin-Ersatz,
- Veronal-Ersatz,
- Urotropin-Ersatz und
- Pyramidon-Ersatz (41, 42).

Der Verbrauch an Arzneitabletten hatte während des Krieges einen ungeahnten Umfang angenommen. Statistische Mengenangaben zum tatsächlichen Produktionsumfang standen nach Kriegsende zwar nicht zur Verfügung, am Beispiel des Verbrauchs an Chinintabletten für die Malariaprophylaxe können die Dimensionen der Produktionszahlen jedoch verdeutlicht werden. Für den Zeitraum von April bis Ende Oktober 1918 waren für die deutschen Truppen in Serbien, Mazedonien und Rumänien monatlich rund 20 Mio. Chinintabletten erforderlich. 15 heimatliche Sanitätsdepots mußten daher täglich neben der Tagesroutine 30.000 Chinintabletten an das Sammelsanitätsdepot, dem die Versorgungs- und Nachschuborganisation oblag, liefern. Die für den bulgarischen und türkischen Kriegsschauplatz benötigten Chinintabletten wurden direkt beim Hauptsanitätsdepot Berlin angefordert.

Die mit zwei Tablettenmaschinen (Kapazität: etwa 3000 Tabletten pro Stunde) für Friedenszeiten ausgerüsteten Sanitätsdepots konnten diese Anforderungen nicht mehr erfüllen. Es wurden daher mehr Maschinen aufgestellt und in Tag- und Nachtschicht produziert. Am 2.5.1917 wurde per kriegsministerieller Verfügung Nr. 9514.4.17, Medizinal-Abteilung, angeordnet, für die Fertigung der wichtigsten Tabletten Prägestempel mit gravierter Inhaltsangabe einzusetzen. Dadurch entfiel das zeitaufwendige Bedrucken von Hand mittels Gummistempels (43).

6.3 Die sogenannten "Tablettenverordnungen"

Ausgelöst wurden die Auseinandersetzungen des Gesetzgebers mit dem Problem "Tablette" durch einen Antrag des Apothekers TZSCHASCHEL-WILSDRUFF anläßlich der 26. Hauptversammlung des Deutschen Apotheker-Vereins vom 24. und 25. August 1897 in Straßburg:

> "Der Vorstand des D. Ap.-V. wolle geeignete Schritte thun, die Einführung von Heilmittelfabrikaten, welche nach der Pharm. Germ. III. der Tabula B und C angehören und wie sie unter andern die englische Firma Burroughs, Wellcome & Co. in London, Generalvertreter Apotheker Linkenheil & Co. in Berlin, herstellt, zu erschweren bzw. zu untersagen.",

mit der Begründung, gegenüber Ärzten werde mit Hinweisen auf Arzneimittel in Tablettenform geworben, in Verbindung mit der ungestützten, rein spekulativen Behauptung:

> "Es sei doch sehr fraglich, ob in dieser Tablettenform eine gesicherte Wirkung des Mittels zu erzielen ist. Ausserdem habe sich herausgestellt, dass die Tabletten nicht alle gleich im Gewicht seien. Für solche Fabrikate könne der Apotheker doch unmöglich die Verantwortung übernehmen. Er habe desshalb den Antrag gestellt, damit diese Fabrikate gar nicht erst in die Apotheke eingeführt werden."(44)

Unter Hinweis darauf, daß die Hamburger Behörden derartigen Anregungen anerkennend gegenüberstünden, wurde die Eingabe TZSCHASCHEL-WILSDRUFFs mit großer Mehrheit angenommen (45). Mit diesem Antrag wurden folgende Ziele verfolgt:

- Eindämmung des sich rasch ausweitenden Vertriebs industriell gefertigter Tabletten, vornehmlich der importierten Tabloids

von BURROUGHS WELLCOME & CO. und
- Sicherung des Tätigkeitsschwerpunktes der Apotheker: Herstellen und Verkaufen (46).

Das entsprechende Gesetz wurde am 21.04.1898 zuerst für die freie Reichshauptstadt Hamburg verabschiedet:

> "§ 13. Es ist verboten, abgeteilte Pulver von Morphin oder dessen Salzen, von Kalomel oder Verreibungen von Kalomel mit anderen Stoffen sowie komprimierte Tabletten aus stark wirkenden Arzneimitteln mit Ausnahme von Sublimat vorrätig zu halten. In der Offizin oder in einem anderen Geschäftsraum ist ein Apparat zur Anfertigung komprimierter Tabletten zweckentsprechend aufzustellen." (47)

In der Vorstandssitzung des Deutschen Apotheker-Vereins kam diese Sache im selben Jahr zur Sprache. Es wurde vorgeschlagen, diese Verordnung in den § 13 der preußischen Vorschriften über Einrichtung und Betrieb der Apotheke zu integrieren. Der Berliner Apotheker-Verein hatte dazu folgende Leitsätze formuliert:

> "1. Der Apotheker hat gegen die Arzneitabletten nichts einzuwenden.
> 2. Es muß aber als Grundsatz aufgestellt werden, daß sie in der Apotheke anzufertigen sind, weil nur so der Apotheker Verantwortung für die Echtheit, die Güte und die richtige Gabe des Arzneimittels übernehmen kann.
> 3. Eine Ausnahme von diesem Grundsatz erscheint nur bei denjenigen Tabletten zulässig, welche nicht starkwirkende, d.h. dem Handverkauf überlassene Arzneimittel enthalten, und die außerdem in loser Packung käuflich sind, so daß wenigsten ihre Untersuchung in Stichproben möglich ist.
> 4. Das Vorrätighalten von anderen Arzneitabletten in den Apotheken fordert gefährliche Arzneiverwechslungen geradezu heraus.

5. Es muß deshalb dahin gestrebt werden, daß ärztlicherseits Tabletten einer bestimmten Marke nicht verordnet werden, da derartige Verordnungen die eigene Arbeit des Apothekers ausschließen und ihn zum Vorrätighalten jener Marke zwingen." (48)

Das Kultusministerium unterstützte diese Vorstellungen der Apothekerschaft und stellte klar, daß für jeden Apotheker unmittelbare Folge dieser Forderungen die Verpflichtung zur Anschaffung einer Tablettenpresse sein würde. Am 8.12.1898 erschien dann die erste "Preußische Tablettenverordnung":

"Bekanntmachung, betreffend die Arzneitabletten.
In Ergänzung des § 13 der Vorschriften über Einrichtung und Betrieb der Apotheken usw. vom 16.12.1893 (Min.-Bl. f.d. inn. Verw. von 1894, S.4 ff.) bestimme ich, was folgt:
Zusammengesetzte Tabletten (komprimirte Arzneimittel) fabrikmässiger Herstellung, deren Dosirung der Apotheker nicht prüfen, daher auch nicht gewährleisten kann, dürfen in Apotheken nicht vorräthig gehalten werden. Zusammengesetzte Tabletten müssen vielmehr auf jedesmalige ärztliche Verordnung besonders hergestellt werden.
Diese Bestimmung ist durch Rundverfügung zur Kenntnis der Apotheker zu bringen.
Berlin, den 8. Dezember 1898.
Der Minister der geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten." (49)

Ursache für das massive Angebot von Tablettierkleingeräten um die Jahrhundertwende, zu einer Zeit, als bereits ausgereifte und leistungsfähige Tablettieranlagen für die Massenfertigung zur Verfügung standen und die Kleinfertigung unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten als unprofitabel eingestuft werden mußte, war demnach die Formulierung der Apothekenbetriebsordnung, die in sachlich gleicher Form von allen Mitgliedsstaaten des Deutschen Reiches übernommen wurde. Diese "Tablettenverord-

nung" provozierte in der deutschen Ärzteschaft eine aktive Gegenbewegung (50).

Als Folge der heftigen Kritik ärztlicherseits hatte der zuständige Minister sich dazu entschlossen, die Problematik nochmals mit Medizinern zu erörtern (51). In seinem Gutachten kam der Ärztekammerausschuß zu dem Ergebnis, das ursprüngliche Verbot, Tabletten in der Apotheke vorrätig zu halten, sei aufzuheben, da es sich ganz willkürlich gegen eine einzelne Arzneiform richte, andere, ähnliche Formen jedoch nicht berühre. Vielmehr sei dafür Sorge zu tragen, daß die Tabletten erzeugenden Betriebe behördlich durch Sachverständige überwacht würden, wie es ja bei der Herstellung von Diphtherie-Heilserum bereits geschehe. Das Ministerium ließ sich jedoch von dieser Empfehlung nicht leiten und verabschiedete am 27.2.1900 im Grunde seinen zur Diskussion gestellten Entwurf:

> "Unter Abänderung des Runderlasses vom 8. Dezember 1898, betreffend den Verkehr mit zusammengesetzten Tabletten, bestimme ich in Ergänzung des § 13 der Vorschriften über Einrichtung und Betrieb der Apotheken vom 16. Dezember 1893 folgendes;
> Tabletten (komprimierte, zusammengesetzte Arzneizubereitungen), welche Arzneimittel der Tabellen B und C des Arzneibuches für das Deutsche Reich enthalten, dürfen in Apotheken nicht vorrätig gehalten werden. Solche Arzneizubereitungen sind vielmehr auf jedesmalige ärztliche Verordnung besonders anzufertigen. Organotherapeutische Mittel fallen nicht unter diese Bestimmung. Pastilli Hydrargyri bichlorati sind in dem Neudruck des Arzneibuches für das Deutsche Reich von 1895 als fertige Zubereitungen aufgeführt.
> Der Preis für alle käuflichen Tabletten berechnet sich lediglich nach Ziffer 10 der allgemeinen Bestimmungen (II) Seite 12 der geltenden Arzneitaxe." (52)

Diese Fassung bedeutete immerhin eine Einschränkung der ersten

Version. Waren 1898 noch alle fabrikmäßig hergestellten Tabletten, deren Dosierung der Apotheker nicht prüfen konnte, erfaßt, bezog die neue geltende Formulierung nur diejenigen Tabletten ein, welche Wirkstoffe der Tabelle B und C des Arzneibuchs enthielten, gleichgültig ob in der Fabrik oder Apotheke hergestellt. Dadurch allerdings war der Grundgedanke der ersten Verordnung gänzlich verlassen worden: Infolge Streichung des Zusatzes "fabrikmäßige Herstellung" lag der Schwerpunkt der Tablettenverordnung nicht mehr auf der Frage des Ursprungs, sondern der Zusammensetzung der Tabletten. Dem Apotheker war es somit verboten, sich von Tabletten bestimmter Zusammensetzung in Eigenfertigung einen Vorrat zur Abgabe herzustellen, ein Effekt, der in direktem Widerspruch zu seiner ursprünglichen Absicht gegen die industriell gefertigten Tablette stand.

Gerade hier bestand jedoch eine ausgesprochene Inkongruenz zwischen der "Tablettenverordnung" und dem bestehenden Gesetz über die Abgabe und den Verkehr mit Arzneimitteln vom 22.6.1896, dadurch begründet, daß nicht auf die Anlage zu diesem Gesetz Bezug genommen wurde. Einerseits durften die Stoffe der Tabellen B und C des Arzneibuches für das Deutsche Reich, 3. Ausgabe, als Tabletten in Apotheken nicht vorrätig gehalten werden, andererseits waren in diesen Tabellen Substanzen gelistet, die nach dem geltenden Gesetz über Abgabe und Verkehr mit Arzneimitteln für den Handverkauf freigegeben waren. So gehörte beispielsweise Jodoform, Kaliumjodid, Natriumjodid oder Bleiacetat zwar zu den Tabellen B und C des Arzneibuches, waren aber dem Apothekenhandverkauf durch die geltende Abgabeverordnung nicht entzogen. Im Gegensatz dazu konnten Tabletten mit beispielsweise den Wirkstoffen Aconitin, Brucin, Colchicin, Digitalin usw. zwar vorrätig gehalten werden, waren aber für den Handverkauf nicht zugelassen. Es wurde scharf kritisiert, daß die Tablettenverordnung, die ja ausdrücklich den Verkehr mit Tabletten regeln sollte, sich nicht der diesbezüglichen geltenden, den Verkehr mit Arzneimitteln regelnden

Gesetzgebung mit den entsprechenden Anlagen angeschlossen, sondern ein anderes, damit nicht übereinstimmendes Listenwerk zugrunde gelegt hatte (53).

Ihre dritte überarbeitete Fassung erhielt die Tablettenverordnung in der neuen preußischen Apothekenbetriebsordnung vom 18.2.1902 mit folgendem Wortlaut:

> " § 13. Lösungen von Extrakten mit Ausnahme der narkotischen, abgeteilte Pulver für die Rezeptur, zusammengepreßte Arzneizubereitungen, welche Arzneistoffe der Tabellen B oder C des Arzneibuches enthalten, mit Ausnahme der Santoninum bis 0,05 g oder Coffeinum bis 0,1 g enthaltenden, fertigen Abkochungen, Aufgüsse, mit Ausnahme der in das Arzneibuch aufgenommenen, dürfen nicht vorrätig gehalten werden," (54)

Damit, daß nur noch das Verbot des Vorrätighaltens Gegenstand der Verordnung war, war die ausdrückliche Verpflichtung zur jedesmaligen Anfertigung solcher Tabletten im Rezepturmaßstab wieder fallengelassen worden. In einer Verfügung des Berliner Polizeipräsidenten vom 14.7.1905 kam diese Regelung klar zum Ausdruck. Sie verdeutlichte auch, daß das Vorrätighalten von Tabletten nur in Apotheken Bedenken erregte, nicht jedoch ihre Aufbewahrung in Großhandlungen oder ihr jedesmaliger Bezug von dort.

Durch die vierte Fassung der Tablettenverordnung wurde das Verbot unter Änderung der Apothekenbetriebsordnung vom 31.12.1906 erweitert und präzisiert:

> "Die Bestimmung in § 13 der Apothekenbetriebsordnung vom 18. Februar 1902 über das Vorrätighalten zusammengepreßter Arzneizubereitungen, die Arzneimittel der Tabellen B oder C des Arzneibuches enthalten, findet sinngemäße Anwendung auch auf die zusammengepreßten Zubereitungen aller in jenen Tabellen

nicht verzeichneten Arzneimittel von gleicher Wirkung.
Bei Arzneimitteln, deren Zugehörigkeit zu den Mitteln der Tabellen B oder C nicht unzweifelhaft feststeht, kann bis zur anderweiten Entscheidung den Apothekern die Aufbewahrung und Beschilderung überlassen bleiben." (55)

Die mit diesen Verordnungen angestrebten Ziele sind nicht erreicht worden. Die Verunsicherung in der Tablettenfrage, wie sie in den zahlreichen Verordnungsänderungen innerhalb kürzester Zeit zum Ausdruck kam, wurde nicht zuletzt auch durch die erfolgreiche Verwendung der Tablette in der Militärverwaltung und der deutschen Ärzteschaft hervorgerufen. "Fürsprache" erhielt die Tablette darüberhinaus von Vertretern der chemischen Industrie, aber auch aus dem Apothekerstande mehrten sich Stimmen, die die Tablettenverordnung als hinderlich empfanden und ablehnten (56).

Die Behörde, die die Tablettenverordnung als erste formuliert hatte, war es dann auch, die als erste die Zweckwidrigkeit dieser Verordnung einsah: In der Hamburger Apothekenbetriebsordnung vom 27.10.1910 ist der entsprechende Passus völlig neu formuliert worden :

"§ 13. Es ist verboten, abgeteilte Pulver oder Tabletten von Morphin oder dessen Salzen, von Fingerhutblättern, von Kalomel oder Verreibungen von Kalomel mit anderen Stoffen vorrätig zu halten." (57)

Das Vorrätighalten aller anderen Tabletten war in Hamburg künftig wieder erlaubt. Die übrigen Länderbehörden schlossen sich mit einheitlichem Tenor in den folgenden Jahren dieser Regelung an. Gegenüber dem ursprünglichem Verbot, Tabletten mit den Stoffen der Tabellen B und C des Arzneibuches vorrätig zu halten, wurde in Anlehnung an die Hamburger Apothekenbetriebsordnung von 1910 kein Einwand mehr dagegen erhoben, Tabletten

mit diesen Stoffen in abgabefertigen Packungen aus dem Handel zu beziehen und in denselben Packungen zur Abgabe feilzubieten (58).

6.4 Einstellung der Fachkreise zur Tablettenverordnung

Die im vorstehenden Abschnitt beschriebene Entwicklung der Tablettenverordnung führte in Fachkreisen zu einer Interessensspaltung gegenüber der industriell gefertigten Tablette. Während ein Großteil der Apothekerschaft sich für ein Verbot der industriell gefertigten Tablette ausgesprochen hatte, fand diese Arzneiform in der Ärzteschaft und bei einigen innovationsfreudigen Apothekern ausgesprochene Befürworter. Selbstverständlich verteidigte die Industrie selbst mit guten Gründen ihr Produkt:

6.4.1 Die Ärzteschaft

In der Argumentation über das Für und Wider der industriell gefertigten Tablette bezog sich die Gruppe der Ärzte zunächst auf die Interessenswahrung des Patienten. Gerade aus dieser Sicht sah der Arzt zahlreiche Gründe für die industriell gefertigte Tablette. Grundsätzlich verlangte er von einer Arzneiform, daß sie:

1. in der Einzeldosierung möglichst genau und zuverlässig,
2. praktisch und zweckmäßig,
3. schnell lieferbar und
4. kostengünstig war (59).

Bezüglich der Kosten konnte die Tablette tatsächlich, soweit sie industriell als Massenartikel produziert wurde, eine verhältnismäßig preisgünstige Arzneiform sein. Was die sofortige

Lieferbarkeit betraf, so war die Tablette, wenn sie nicht erst auf Rezept hin vom Apotheker unter zum Teil enormem Zeitaufwand hergestellt werden mußte, als industrielles Produkt sofort lieferbar. Wie an früheren Stellen bereits ausgeführt, stellt die Tablette außerdem eine praktische und zweckmäßige Arzneiform dar. Auch die Anforderung der exakten Einzeldosierung konnte vom industriellen Fertigungsbetrieb um die Jahrhundertwende bereits erfüllt werden (60, 61).

Insbesondere gegenüber den importierten, industriell fabrizierten Tabletten (Tabloids von BURROUGHS WELLCOME & CO.) behaupteten deren Gegner, diese Arzneiform sei ungenau dosiert und von mangelhafter Gewichtskonstanz. Einem Kommentar der deutschen Ärzteschaft in einem ihrer Fachblätter (62) über eine Analyse, die BURROUGHS WELLCOME & CO. an der Technischen Hochschule in Berlin veranlaßt hatte, war jedoch deutlich zu entnehmen,

> "daß die Genauigkeit in Gewicht und Gehalt dieser auf maschinellem Wege dargestellten Tabloids weitaus das übertrifft, was durch Abwägen der einzelnen Portionen von Hand selbst bei größter Sorgfalt zu errreichen gewesen wäre. Die Tablettenform ermöglicht also nicht bloss billige, sondern auch genaue Dispensirung; sie ist ein unzweifelhafter Fortschritt, der sich durch kleinliche Opposition nicht aufhalten läßt. Unsere Apotheker würden gut thun, sich in diese Thatsache zu finden".(63)

Stellungnahmen gegen die Tablettenverordnung mehrten sich in der gesamten medizinischen Presse. Die industriell gefertigte Tablette galt als eine Darreichungsform, mit der nicht nur die Interessen von Kassenarzt oder Patient an preisgünstigen Arzneimitteln zu erfüllen waren, sondern die auch neben allen Annehmlichkeiten die größte Sicherheit hinsichtlich Qualität und Quantität bot, wie sich in zahlreichen Analysen der entsprechenden Präparate gezeigt hat (vgl. Kap. 5.4) (64).

Darüberhinaus blieb der Apothekerschaft der Vorwurf der Ärzte nicht erspart, einerseits die Tablettenverordnung nur deswegen zu befürworten, weil sie sich in ihren Verdienstmöglichkeiten beeinträchtigt sähen, andererseits gar nicht in der Lage zu sein, Tabletten in gleicher Vollendung wie die Industrie herzustellen, und daher die Wünsche der Ärzte an die ideale Arzneiform ohnehin nicht befriedigen zu können (65).

Diese Anschuldigung wurde durch Stichproben in Berliner Apotheken unter Beweis gestellt: Vorgelegte Tablettenrezepte über Blaud'sche Pillen, Morphium und einer Mischung aus Jalape, Rharbarber, Chinin und Kalomel nahmen für ihre Anfertigung bis zu 24 Stunden Zeit in Anspruch. Die erzeugten Tabletten wurden von einem Gerichtschemiker untersucht und ergaben nach dessen Analyse erhebliche Mängel: starke Gewichtsschwankung, mangelnde Bruchfestigkeit und uneinheitliches Aussehen (66).

In Ärztekreisen wurde diskutiert, welche Argumente möglicherweise für die Tablettenverordnung gesprochen haben können:

- Schutz vor ungenauer Dispensierung
  konnte der Grund nicht gewesen sein, denn die maßgebliche Stelle mußte von den Versuchen des preußischen Kriegsministeriums gewußt haben, denen zufolge Tabletten mit höchster Dosiergenauigkeit gefertigt werden konnten;

- Schutz der nationalen Arbeit
  mußte als Anlaß ebenfalls verworfen werden, denn es wurden zwar die englischen Tabloids vom Tablettenverbot getroffen, genauso aber auch die einheimische Tablettenproduktion. Außerdem hätten für dieses Motiv alternative Handelshemmnisse, wie z.B. eine extreme Besteuerung, zur Verfügung gestanden;

- Tablettenverordnung als Wegbereiter für die totale Wiedereingliederung der Produktion von Galenika in den Apotheken-

betrieb
wurde als reaktionäre Bestrebung eingestuft und insofern als unglaubwürdiges Argument abgetan (67);

- Verhütung eines "Einbruchs" in die Befugnisse des Apothekers: daß der Verkauf oder die Abgabe von Arzneimitteln in Tablettenform beispielsweise in Drogenhandlungen eine Verletzung der Gerechtsame des Apothekers darstellte, war ohne Frage, daß dies jedoch in Zusammenhang mit der Tablettenfertigung in der Industrie stünde, blieb unverständlich (68).

Die generelle Ansicht der Ärzte sowohl gegen die Tablettenverordnung, als auch gegen die Einstellung der Apotheker dieser Verordnung gegenüber wird an der Kritik des zeitgenössischen Mediziners ERICH HARNACK deutlich:

> "... die Apotheke kann sich heutzutage von der Großindustrie gar nicht mehr emanzipieren, und daher ist es inkonsequent, das gerade auf einem Punkt tun zu wollen, wo eine Emanzipation keineswegs im ärztlichen Interesse gelegen ist. ... eine solche Entwicklung läßt sich nicht hemmen, ..., man kann sie nur behutsam in die richtigen Bahnen lenken. ... deshalb müssen der Industrie aber auch gewisse Konzessionen gemacht werden, und es ist sehr billig, ihr zu sagen: ich brauche dich, wo es mir paßt, und wo du mir unentbehrlich bist; aber wo es mir nicht paßt, da schließe ich dir die Türe zu. Auch ohne das generelle Verbot des Feilhaltens fertig hergestellter Tabletten muß ein Weg gefunden werden, um der Industrie nicht unnötig Hemmschuhe anzulegen und doch andererseits Mißstände zu vermeiden." (69)

Nicht unwesentliche Unterstützung erhielten die Argumente der Ärzteschaft von politischer Seite: die Sozialdemokraten, die sich auf die Seite der Spezialitätenfabrikanten gestellt und eine gute und billige Arzneimittelversorgung der Arbeiter verlangt hatten, benutzten im wesentlichen die Argumente der Medi-

zin für die Tablette, die ja zum großen Teil als Spezialität in den Verkehr gebracht wurde (70). Für den Kassenarzt letztlich war die kostenbewußte Verordnungsweise eine absolute Verpflichtung, die ihm mit der preisgünstigen industriell gefertigten Tablette leichter gefallen sein dürfte (71).

6.4.2 Die Apothekerschaft

Ebenso wie in der Diskussion über die industriell gefertigten Tabletten gab es gegenüber der "Tablettenverordnung" Gegner und Befürworter.

Innerhalb kürzester Zeit entwickelte sich die Gegnerschaft unter den deutschen Apothekern der industriell gefertigten Tablette gegenüber so stark, daß sie sich 1897 für ein Verbot derartiger Produkte aussprach (72). Ein wichtiges Argument gegen die Tabletten der Industrie wurde nicht nur darin gesehen, daß dadurch der Apotheke die Rezepturtätigkeit weggenommen würde, sondern der Apotheker darüber hinaus eine nicht unbeträchtliche Verdiensteinbuße hinnehmen mußte, wenn er die preisgünstigeren industriell gefertigten Produkte abgab. Es wurden hierzu Musterberechnungen veröffentlicht, die den Abgabepreis der Spezialität mit dem rezepturmäßig produzierter Tabletten auf Basis der Kalkulation nach der Deutschen Arzneitaxe verglichen und eine prozentuale Differenz zu Ungunsten der Apotheker von etwa 30 % bei Abgabe der Industrietabletten errechneten (73).

Weitere Sachargumente gegen die Tablette suchte die Apothekerschaft in der mangelnden pharmazeutischen Qualität dieser Arzneiform, wenn sie aus der Industrie kam. So wurde behauptet, daß maschinell erzeugte Komprimate nicht nur in der Dosierung ungenau und unzuverlässig seien, sondern auch nicht selten in ihrer Wirksamkeit versagten. Für die mangelnde Wirksamkeit

wurden in erster Linie unzureichende Zerfallsgeschwindigkeiten verantwortlich gemacht (74).

Die Kritiker der Tablette gingen sogar so weit, in Frage zu stellen, ob BROCKEDON überhaupt trocken und ohne Hilfsstoffzusatz komprimiert hatte - ein Zweifel, der insbesondere in der amerikanischen Literatur nie aufgekommen ist - d. h. 40 Jahre nach BROCKEDONs Erfindung wurde darüber spekuliert, ob er nicht eigentlich lediglich Pastillen geformt habe (75).

Dem von der Ärzteschaft oft gebrauchten Argument, die Tablette sei für Transportzwecke die geeignetere und haltbarere Arzneiform, wurde damit begegnet, daß Pulver und Pillen ebenso leicht zu transportieren und aufzubewaren seien, wie Tabletten (76). Auch die Herstellungszeit dispensierter Pulver im Vergleich zur entsprechenden Zahl an Tabletten wurde als gleichgroß angenommen (77). Derartige Sachargumente gewannen neben dem emotional stark vertretenen Hauptmotiv gegen die Tablette lediglich einen flankierenden Charakter. Viel wichtiger als der Streit um Zerfallszeiten, Herstellungsgeschwindigkeit oder Verdienstspanne war dem Apotheker der Kampf um die Wahrung der Charakteristik seines Berufsstandes:

> "... Es handelt sich nicht nur um die einzelne Arzneiform, hier um die Tablette, um die der deutsche Apothekerstand mit der Großindustrie ringt, sondern es handelt sich überhaupt um Sein oder Nichtsein der alten bewährten Einrichtung der deutschen Apotheke. Stück für Stück ist dem Apotheker von seiner früheren umfangreichen Laboratoriumstätigkeit durch die Großindustrie entrissen worden. Das Wenige, was ihm geblieben ist, möchte er festhalten, und darin sollten ihn die Aerzte, besonders auch die auf die Lehrstühle der Universitäten berufenen Aerzte unterstützen, da sie an der Erhaltung einer lebenskräftigen und leistungsfähigen Apotheke ein Interesse haben müssen. Wollten wir uns in medizinisch-pharmazeutischer Beziehung Engländer und

> Amerikaner zu Vorbildern nehmen, dann dürfte die Zeit nicht mehr fern sein, wo der deutsche Apotheker Spezialitätenhändler und der deutsche Arzt Spezialitätenverschreiber ist..."(78)

Die ablehnende Haltung den Spezialitäten gegenüber, die auf die Tablettenfrage übertragen wurde (79), sowie das Gefühl der Machtlosigkeit des Apothekers gegenüber der pharmazeutischen Industrie verdeutlicht folgende Äußerung:

> "... Es ist geradezu Mode geworden, jedes neue Arzneimittel, das in fester Form in den Handel gebracht wird, sofort in Tablettenform zu bringen, ohne Rücksicht darauf, ob diese Form zweckmäßig ist oder nicht. Und wenn man weiter weiß, daß es hochangesehene chemische Fabriken gibt, welche ein und dieselbe Substanz, lose oder in Form von Tabletten, zu ein und demselben Preise verkaufen, so kann man schlechterdings nicht einsehen, was damit anders bezweckt werden soll als eine gewaltsame Ausschaltung der Apotheker von der Tablettenfabrikation. Und dagegen wehrt sich der deutsche Apothekerstand, ..."(80)

Ein interessantes Argument dafür, die Tablettenproduktion in der Apotheke zu belassen, fand die Apothekerschaft in der Tatsache, daß sich die deutsche Heeresverwaltung für diese Arzneiform entschieden hatte. Die Apotheker bemerkten zwar richtig, daß die Heeresverwaltung ihre Tabletten nicht aus dem Handel bezog, sondern selbst in ihren Sanitätsdepots (unter sachkundiger Aufsicht von Apothekern) herstellte, ignorierte aber, daß die Sanitätsdepots die Tablettenproduktion in industriellem Maßstab, d.h. wie pharmazeutische Unternehmer betrieben (81). Mit den um 1910 verstärkt aufkommenden Klinikpackungen war die Forderung, die Tablettenproduktion in der Apotheke zu belassen, auch an die Klinikapotheker adressiert (82).

Gegen das massive Angebot von Medikamenten in Tablettenform erschienen auch Artikel in der allgemeinen Tagespresse (83).

Daß ein Großteil der deutschen Apothekerschaft sich gegen die industriell gefertigte Tablette ausgesprochen hatte, bedeutete nicht, daß diese als Arzneiform generell abgelehnt worden wäre. So finden sich in der pharmazeutischen Fachliteratur neben Kritikschriften auch wohlmeinende Artikel, die dazu geeignet waren, möglicherweise vorhandene Hemmschwellen gegenüber der Tablette dadurch abzubauen, daß die Tablette mit von ihrer äußeren Form ähnlichen Arzneiformen wie Pastille oder Terra sigillata verglichen wurde, die ja schon zum Teil jahrhundertelang bekannt waren (84).

Zahlreiche Apothekenbetriebe produzierten und propagierten bereits vor der Jahrhundertwende selbsthergestellte Arzneimittel in Tablettenform (vgl. Tabelle 13). Die Attraktivität der neuen Darreichungsform auch für Apotheker zeigte sich nicht zuletzt daran, daß Stellensuchende mit ihrer Fertigkeit, Tabletten herstellen zu können, warben (96). Wie sehr dabei die Tablettenverordnung als Behinderung aufgefaßt wurde, verdeutlichte ein redaktioneller Beitrag in der Pharmazeutischen Zeitung aus dem Jahre 1900, in dem darauf hingewiesen wurde, daß die Verordnung durch Verwendung analoger Wirkstoffderivate zu den in dem Verbot geregelten Stoffen umgangen werden konnte (97).

Auch die geänderten Tablettenverordnungen der Folgezeit wurden nicht kritiklos hingenommen (98). Trotz des seit 1898 bestehenden Tablettenverbots wurden von deutschen und ausländischen Firmen alle möglichen Tabletten hergestellt und ohne Ansehen ihrer Zusammensetzung vertrieben. Es war nicht unüblich, daß Apotheker auf ärztliche Verordnung hin industriell gefertigte Tabletten unter Mißachtung der Tablettenverordnung an den Patienten abgaben: das heißt, die behördliche Auflage zur Eigenherstellung von Tabletten auf jedesmalige ärztliche Verschreibung hin wurde durch "Verkauf unter der Hand" durchaus ignoriert (99).

Jahr	Apotheke	Ort
1874	Polnische-Apotheke, C. Schacht	Berlin (85)
1877	R.H. Paulcke	Leipzig (86)
1883	Adler-Apotheke, H. Dunkel	Görlitz (87)
1883	M. Kummer	Straßburg (88)
1884	Rothe-Apotheke, Radlauer	Posen (89)
1888	Löwen-Apotheke, O. Krause	Magdeburg (90)
1888	Kronen-Apotheke, S. Radlauer	Berlin (91)
1894	Kronen-Apotheke, C. Stephan	Dresden (92)
1896	Adler-Apotheke, C. Reich	Spandau (93)
1896	Concordia-Apotheke, Freund	Berlin (94)
1898	Oranien-Apotheke, Dr. Kade	Berlin (95)

Tabelle 13: Apotheken, die über Anzeigen ihre Tablettenerzeugnisse bewarben (1874-1898)

6.5 Die Anfänge industrieller Tablettenproduktion in Deutschland

Die Tablettenproduktion in Deutschland wurde 1874, nicht wesentlich später als in Amerika, durch ROSENTHAL eingeführt. Es wurde jedoch damals eine Situation geschaffen, derzufolge letztlich die nomenklatorische Verwirrung hinsichtlich der Bezeichnung Tablette/Pastille erklärbar wird (vgl. Kap. 2.4.5): Gleichstellung komprimierter Arzneimittel mit Pastillen und Übertragung deren Qualitätsanforderungen, zum Beispiel das Pastillengewicht von 1,0 g, auf die Tablette. Das Verständnis dafür, daß Tabletten gegenüber alternativen Arzneiformen, wie zum Beispiel Pastillen oder Pulver, den Vorteil der Volumenreduktion hatten, war dadurch zunächst erschwert (100).

Zu den ersten, die in Deutschland Tabletten in größerem Umfang hergestellt und vertrieben haben, gehörte 1877 PAULCKE (bezgl. seines Lieferprogramms vgl. Tabelle 10). Die Übersichten in Tabelle 14 und 15 geben Auskunft darüber, in welchem Zeitraum die industrielle Tablettenproduktion in Deutschland an Bedeutung gewonnen hatte. Soweit in der Industrie Tabletten fabriziert wurden, waren in der Regel zur Beaufsichtigung ihrer Herstellung Apotheker angestellt (129, 130). Eine wesentliche Motivation für die Industrie, sich der Tablettierung überhaupt zuzuwenden, wurde nicht nur in den wirtschaftlich interessanten Produktionsbedingungen gesehen, sondern auch in dem Verlangen der Ärzteschaft nach einer solchen Arzneiform (131). In diesem Zusammenhang sei an die gemeinschaftliche Entwicklung von Organpräparaten in Tablettenform durch Kliniker und der pharmazeutischen Industrie (MERCK) erinnert.

Die gesetzliche Regelung des Vorrätighaltens von Tabletten in der Apotheke wirkte sich auch auf die Aktivitäten der Tabletten produzierenden Industrie aus. Die amtlichen Beschränkungen haben zunächst eine umfangreichere industrielle Massenproduk-

Beginn der Produktion	Unternehmen	Ort
um 1880	Fabr. pharm. Präparate C.F. Asche & Co.	Hamburg (102)
1890	Fabr. pharm. Präparate Karl Engelhard	Frankfurt (103)
um 1890	Chem. Fabr. Dr. Kade	Berlin (104, 105)
1894	Wendschuck & Cichorius	Dresden (106)
ab 1896	E. Merck	Darmstadt (107)
1897	Chem. Fabr. in Helfenberg E. Dieterich	Helfenberg (108)
1899	August Roth Nachf.	Bad Ems (109)
1899	Kalle & Co.	Biebrich a. Rh. (110)
1900	Berliner Hämoglobin- und Hämatogen-Fabrik F. G. Sauer	Berlin (111)
um 1900	Capsules-Fabrik J. Lehmann	Berlin (112)
um 1900	Farb.fabr., vorm. F. Bayer & Co.	Elberfeld (113)
1900	Hoffmann-La Roche	Basel (114)
ab 1904	Farb.werke vorm. Meister, Lucius & Brüning	Hoechst (115)
1902	E. Scheurich, chem.-pharm. Fabr.	Hirschberg (116)
um 1905	Firma Hauff	Feuerbach (117)
1906	Dr. Karl Aschoff	Bad Kreuznach (118)
um 1908	Lysolfabrik Schülke & Mayr	Norderstedt (119)
um 1910	Fabr. pharm.-chem. Präparate Dr. J. Laboschin	Berlin (120)

Tabelle 14: Pharmazeutische Unternehmen mit eigener Tablettenproduktion (1880 - 1910)

Beginn der Produktion	Unternehmen	Ort	
1888	Richard Jacobi	Elberfeld (121)	
um 1890	Chem. Fabr. Dr. Kade	Berlin (122, 123)	
1890	Fabr. pharm. Präparate Karl Engelhard	Frankfurt (124)	
um 1909	M. Starke, pharm.-techn. Labor	Döbeln	(125)
um 1909	Fabr. komprimierter Tabletten E. Sprockhoff	Berlin	
um 1909	Simons Exportgeschäft	Berlin	
um 1909	Dr. Karl Eckhardt Spital-Apotheke	Nürnberg	
um 1909	Dr. Ehrlich & Lehner	Berlin	
1912	E. Scheurich, chem.-pharm. Fabrik	Hirschberg (126)	
um 1913	E. Merck	Darmstadt (127)	
1923	Rud. Eberenz	Frankfurt (128)	

Tabelle 15: Lohnfertigungsbetriebe für die Tablettierung (1888 - 1923)

tion von Tabletten verhindert und eine entsprechende planmäßige Entwicklung der Tablettenfabrikation gebremst. Erschwerend kam hinzu, daß diejenigen Unternehmer, die schon Tabletten anboten, sich mit der Gegnerschaft der Apotheker konfrontiert sahen, so daß der industrielle Tablettenhersteller für seine Produkte, denen es noch an der Vielartigkeit, der Einheitlichkeit der Deklaration und Gleichförmigkeit der Aufmachung fehlte, nicht den gleichen Konsum garantieren konnte, den die englischen Tabloids für sich beansprucht haben (132). Dieser Zustand wurde dafür mitverantwortlich gemacht, daß der gesamte deutsche Export pharmazeutischer Produkte im Zeitraum 1890 bis 1905 hinter Amerika und der Schweiz bedeutend zurückstand (133).

Über die Anfänge der Tablettenproduktion in der pharmazeutisch-chemischen Industrie um die Jahrhundertwende stehen heute, bedingt durch die Verluste in zwei Weltkriegen, in der Regel keine Archivalien mehr zur Verfügung. Stellvertretend für die allgemeine Entwicklung in der pharmazeutischen Industrie kann jedoch an Hand des noch vorhandenen dokumentarischen Materials der Firma E. MERCK der Zeitrahmen und die stufenweise Entwicklung der Tablettenproduktion exemplarisch aufgezeigt werden.

Die erste Tablettenpresse, die MERCK im Oktober 1890 erwarb, war ein Modell von LENTZ. Vier Jahre später, im Juni 1894, wurde eine Komprimiermaschine für Riemen- und Handbetrieb von HENNIG & MARTIN dazugekauft (134, 135). Die Tablettenproduktion selbst wurde vermutlich erst um 1896 in einem Betriebsteil aufgenommen, der bisher volumetrische Lösungen, Edelmetallsalze, Reagenzien und andere feinchemische und galenische Präparate fabrizierte (136). Daß der Tablettenfertigung nicht von vornherein ein eigener Betriebszweig gewidmet wurde, ist mit der vorsichtigen Zurückhaltung gegenüber dieser zunächst umstrittenen Arzneiform zu erklären. Im "Beitrag zur Chronik der technischen Abteilung" der Firma MERCK ist hierzu die handschriftliche Meinungsäußerung (eines unbekannten Mitarbeiters)

über die zu erwartende Entwicklung der eigenen Tablettenherstellung wiedergegeben:

> "Tablettendarstellung; wir hatten vor einiger Zeit den Versuch gemacht, eine geeignete in diesem Fache versirte Persönlichkeit, vielleicht auch aus England - zu gewinnen. Wir konnten uns aber nicht entschliessen, auf eine der eingelaufenen Offerten näher einzugehen. Es ist, wie es scheint, überhaupt noch nicht ganz klar, ob es für uns wünschenswert ist, etwas Derartiges zu unternehmen, Ich rechne hierzu auch die Darstellung von Kapseln, Perlen etc. Neuerdings sollen die Apotheker gegen Bourroughs, Welcome Stellung nehmen."(137)

Trotz dieser Zurückhaltung wurde 1898 eine weitere Komprimiermaschine, Modell I von HENNIG & MARTIN, erworben (138).

Die Tablettenherstellung entwickelte sich zunächst zögernd. Im Jahre 1903/04 wurden insgesamt erst rund 700 kg Preßgut tablettiert. Es sind bis dahin weitere Maschinen angeschafft worden, bei denen es sich wahrscheinlich um einkolbige Exzenterpressen gehandelt hatte (139). Anhand der für die Tablettierung zur Verfügung gestellten Arbeitsfläche und deren Erweiterung im Laufe der Zeit kann für den Pharmabetrieb deutlich gemacht werden, welche Bedeutung dieser Unternehmenszweig für MERCK im Verlauf von 20 Jahren, angefangen vom Kauf der ersten Tablettenmaschine bis zum Ende des I. Weltkrieges, gewonnen hat: war die Arbeitsfläche ursprünglich auf 680 m² beschränkt, hatte sie sich bis zu Kriegsbeginn auf 2673 m² ausgeweitet und nahm bei Kriegsende infolge zusätzlicher Anbauten eine Nutzfläche von 3560 m² ein (140).

Schwierigkeiten bei der Ersatzteilbeschaffung während des Krieges bzw. Unzuverlässigkeit der Lieferanten veranlaßte die Betriebsleitung von MERCK, in ihrer Werkstatt die für ihre Tablettenherstellung notwendigen Maschinen nachzubauen. So sind

die 'Merck-Mulfordsche Tablettenpresse' und eine 'amerikanische Rundlaufmaschine' (141) noch jahrzehntelang weiter im Eigenbau entstanden, nachdem einmal die Gußformen und einiges an Zubehör auf Lager genommen worden waren (142).

Die ersten Tabletten, über die in den Tätigkeitsberichten des Herstellungsleiters berichtet wurde, waren die Thyreoidin-, Hämogallol-, Peronin- und Stypticin-Tabletten. Das Angebot an Tablettensorten erweiterte sich schnell auf über 30 verschiedene Präparate noch vor Beginn des I. Weltkrieges (143). Wie die Produktionszahlen in Tabelle 16 (144) ausweisen, hatte sich durch die Übernahme der Kompretten-Produktion (1914) die Tablettierung im Pharmabetrieb MERCKs etablieren können.

Die ersten pharmazeutischen Präparate der FARBENFABRIKEN VORM. FRIEDRICH BAYER & CO. AG, Leverkusen, in Tablettenform wurden vor dem I. Weltkrieg in kleineren Mengen in einer dem Unternehmen nahestehenden Elberfelder Apotheke hergestellt (145). Rasches Ansteigen des Tablettenumsatzes veranlaßte BAYER, die Tablettenherstellung in die jeweilige Rohstoffproduktion zu integrieren. Da diese Art der Fabrikation auf die Dauer nicht befriedigen konnte, da sie nicht unter einheitlicher Leitung stand, wurde 1919 im Elberfelder Werk ein eigener Tablettierbetrieb eingerichtet, in dem sämtliche Tablettensorten hergestellt wurden. Eingesetzt wurden Tablettenpressen der Marke DÜHRING und auch schon ein oder zwei kleinere Rundläufer von KILIAN (146). Die hohen Aufwendungen für den Versand der fertigen Tabletten vom Produktionsbereich in Elberfeld zur Versandabteilung in Leverkusen und die Tatsache, daß die Räumlichkeiten im Elberfelder Tablettierbetrieb dem gesteigerten Produktionsvolumen nicht mehr gerecht wurden, veranlaßte BAYER, die Tablettenproduktion in den 1929 eröffneten Neubau des Pharmabetriebes in Leverkusen zu verlagern (147).

Über die Entwicklung der Tablettenfabrikation, ihrer maschinel-

Jahr	Tabletten und Compretten (x 1000 Stück)
1913	44.340
1914	64.530
1915	49.860
1916	100.730
1917	176.600
1918	168.460
1919	128.660
1920	111.450
1921	166.600
1922	219.300

Tabelle 16: Entwicklung der Tabletten- und Comprettenproduktion bei E. Merck im Zeitraum 1913-1922

len Ausrüstung und Menge komprimierter Produkte der AKTIENGESELLSCHAFT FARBWERKE VORM. MEISTER LUCIUS & BRÜNING, Hoechst (Frankfurt a.M.) aus dem Zeitraum 1904 - 1937 geben die Übersichten in Tabelle 17.1 und 17.2 Auskunft; dieses Unternehmen hatte, ähnlich BAYER, vor Übernahme der Tablette in den eigenen Fertigungsbereich im Jahre 1904 einige Präparate im Lohnauftrag fertigen lassen (148). Zu diesen Tablettenpräparaten gehörten: Albargin, Migränin und Süßstoff-Hoechst (149).

Die F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., Basel, hat bereits im Jahre 1900 mit Asterol ihr erstes Tablettenpräparat eingeführt. Es folgten 1901 und 1904 weitere Präparate. 1909 wurde Pantopon in Tablettenform eingeführt, ein Präparat, das noch heute in Gebrauch ist. Die ersten Tabletten wurden auf Exzenterpressen wahrscheinlich der Marke HENNIG & MARTIN hergestellt. Tablettenrundläufer kamen erst in den 30er Jahren zum Einsatz (150).

Nach Angaben der CIBA-GEIGY AG, Basel, bestand eine bedeutende Tablettenproduktion für dieses Unternehmen erst seit den 30er Jahren (150). Die SANDOZ AG, Basel, die von Anfang an die Drageeform favorisiert hatte, verfügte ebenfalls erst nach dem ersten Weltkrieg über eine bedeutende Tabletten- bzw. Dragee-Produktion (152).

6.6 Die MBK-Compretten als Tabloid-Ersatz

Die Tabloids der BURROUGHS WELLCOME & CO. hatten sich mit über 200 verschiedenen Sorten im Deutschen Reich eine marktbeherrschende Position erobert (153). Als während des I. Weltkrieges der Bezug der Tabloids erschwert war, wurde der Firma MERCK seitens der Ärzteschaft nahegelegt, einen geeigneten Ersatz zu liefern. MERCK, BOEHRINGER (C. F. BOEHRINGER & SÖHNE GMBH, Mannheim) und KNOLL (KNOLL AG, Ludwigshafen) beschlossen und organisierten daraufhin im Oktober 1914 in kürzester Zeit die

Jahr	Zahl der Tabletten-präparate	Bruttoproduktion (in kg)
1904	1	-
1907	6	-
1912	12	-
1913	12	15.774
1926	19	55.176
1929	20	70.147
1933	30	132.274

Tabelle 17.1: Übersicht über die Entwicklung der Tablettier-abteilung der AG Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning im Zeitraum 1904-1933

Jahr	Maschinenausrüstung
1904	erste Exzentermaschine (für Migränin-Tabletten)
1910	erster Rundläufer (System Kilian) (für Pyramidon-Tabletten)
1926	6 Exzenterpressen (System Hennig & Martin)
	5 Rundläufer (System Kilian)
	1 Doppelexzenterpresse (System Dühring)
	7 Einfachexzenterpressen (System Dühring)
1929	14 neue Tablettiermaschinen (ohne nähere Angaben)
1937	29 Exzenterpressen (System Dühring)
	5 Exzenterpressen (System Hennig & Martin)
	1 Exzenterpresse (System Kilian)
	8 Rundläufer (System Horn)
	4 Rundläufer (System Kilian)

Tabelle 17.2: Entwicklung der maschinellen Ausrüstung der Tablettierabteilung der AG Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning im Zeitraum 1904-1937

Herstellung der als MBK-Compretten bekanntgewordenen Fertigarzneimittel in Tablettenform, die aus dem Sortiment der drei beteiligten Firmen zusammengestellt worden sind (154, 155).

Die Bemühungen der deutschen pharmazeutischen Industrie für einen adäquaten Tabloid-Ersatz war nicht nur auf galenische Aspekte beschränkt, sondern bezog sich auch auf die Suche nach einem Ersatz-Warenzeichen. In Tabelle 18 sind alle Vorschläge, die in diesem Zusammenhang veröffentlicht worden sind, zusammengestellt.

Das starke Interesse der deutschen pharmazeutischen Industrie daran, die Nachfolgeschaft des Tabloid-Markterfolgs anzutreten, weist darauf hin, welch wirtschaftliche Bedeutung die Tablette in der Zwischenzeit erlangt hatte. Die MBK-Compretten fanden sehr bald im Deutschen Reich, nach dem Kriege auch im Ausland, Anklang und Verbreitung (163). Dies verdeutlicht auch die in Tabelle 16 wiedergegebene Übersicht über die Entwicklung der Produktionszahlen von Tabletten und Kompretten der Firma MERCK im Zeitraum 1913-1922. Die starke Verbreitung nicht nur der MBK-Compretten sondern auch von Tablettenprodukten anderer Firmen haben den Widerstand der deutschen Apothekerschaft, wie er schon gegen die Tabloids bestand, erneut entfacht. In Württemberg ist 1928 ein Versuch gemacht worden, die Anerkennung der Rechtszulässigkeit der Abgabe selbsterzeugter Tabletten anstelle ärztlich verordneter Compretten zu erreichen. Dieser Versuch ist gemäß Urteilsspruchs des Oberlandesgerichtes Stuttgart vom 23. Jan. 1931 (Substitutionsverbot) fehlgeschlagen (164).

6.7 Ergebnis

Tablettenproduktion im industriellen Maßstab wurde in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in den Vereinigten Staaten

Jahr	Warenzeichen	Antragsteller
1914	Tablonettae	Max Weitemeyer, Firma Concordia medica (156)
1914	MBK-Compretten	E. Merck, C.F. Boehringer & Söhne GmbH, Knoll AG (157)
1915	Puroid Trochoid	Hugo Remmler (158)
1915	Tablettida	Max Haase & Co. (159)
1915	Primoid	Linkenheil & Co. (160)
1915	Tabletten Marke Hageda	Handelsgesellschaft deutscher Apotheker (161)
1915	Piluloid	Otto Moser (162)

Tabelle 18: Warenzeichenvorschläge als Ersatz für "Tabloid"

eingeführt. Die Massenproduktion war mit drei Zielsetzungen verbunden:

- Verfügbarkeit eines haltbaren, gut transportfähigen Arzneimittels nach einer
- ärztlichen Standardverordnung in gleicher Form und gleicher Konzentration
- an jedem Ort.

Forscherischer Innovationseifer in Verbindung mit hoher pharmazeutischer Qualität und intensiver Werbung sicherten den Tabloids der BURROUGHS WELLCOME & CO. hohe Marktanteile. Massives Auftreten dieser Tabloids im Markt sowie deren begeisterte Verordnung durch die Ärzteschaft provozierten bei den deutschen Apothekern heftige Gegenwehr, da sie in dem industriellen Fertigarzneimittel eine Gefahr für die Apotheke als dem eigentlichen Ort der Arzneimittelherstellung sahen.

Auf Antrag der deutschen Apothekerschaft kam es 1898 zur sogenannten, ursprünglich nur gegen die Tabloids gerichteten "Tablettenverordnung", die - in Fachkreisen äußerst umstritten - mehrfach geändert wurde, um schließlich nach ca. 12 Jahren aufgegeben zu werden: Die Tablette hatte sich sowohl in der medizinischen Forschung als auch im militärischen Medizinalbereich zuvor schon bestens bewährt, so daß gesetzgeberische Maßnahmen gegen die Tablette unhaltbar wurden.

Aufgrund der Tablettenverordnung kam es zu der Auflage, daß in jeder Apotheke eine Vorrichtung zur Herstellung von Tabletten vorhanden sein mußte. Obwohl zu dieser Zeit längst Tablettenmaschinen für die wirtschaftliche Massenproduktion existierten, waren die Maschinenhersteller daher veranlaßt, auch Tablettierkleingeräte anzubieten, die lediglich dem Einsatz in der Apotheken-Rezeptur vorbehalten waren.

Die Tabloids wurden nach Beginn des I. Weltkrieges ab Oktober

1914 durch die MBK-Compretten vollständig ersetzt. Die industrielle Massenproduktion in Deutschland setzte im wesentlichen erst nach Fortfall der "Tablettenverordnung" um 1910 ein.

Diskussion

Die Erfindung der Tablette als neuartige Darreichungsform, die Entwicklung ihrer Fertigung als Massenprodukt sowie ihre Verbreitung als eine neuartige Standardmedikationsform fallen in eine Zeit durchgreifender Änderungen sowohl auf politischem und kulturellem, als auch auf wissenschaftlichem, technischem sowie wirtschaftlichem Gebiet (1).

In England zeigte die gewerbliche Güterproduktion bereits seit der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts Veränderungen, die in ihrer Entwicklung nicht nur alle Bereiche der Erzeugung auf neue Grundlagen stellte, sondern auch die bestehende gesellschaftliche und politische Ordnung: die sogenannte "Industrielle Revolution". Arbeitsrationalisierung (Zerlegung des Herstellungsprozesses in mehrere Arbeitsgänge) und Marktanalyse (Marktforschung) waren im Ansatz bereits vorhanden. Kontakte zwischen Wissenschaftlern und Unternehmern begünstigten das Enstehen neuer Verfahren rationeller Produktion.

Als erster Wirtschaftszweig war die Textilproduktion durch die Kombination von Arbeits- und Kraftmaschinen erneuert worden. Bei höherer Qualität und steigenden Produktionszahlen verbilligte sich der Preis für englische Baumwollgarne in der Zeit von 1760 bis 1840 um 95%. Eng vergesellschaftet mit dem Aufschwung der Webwarenindustrie war der der chemischen Industrie, welche die zum Bleichen, Färben und Bedrucken der Stoffe benötigten Chemikalien produzierte. Die Ausstattung der Industriebetriebe mit Maschinen wirkte sich auf die Eisen- und Stahlerzeugung aus, in der England gleichzeitig mit der Erfindung von Spinn-, Web- und Dampfmaschine den ersten Rang einnahm. Seit 1830 hatte sich hier zur Eisen- und Stahlgewinnung der moderne Hochofen durchgesetzt, eine technische Entwicklung von weitreichender wirtschaftlicher Bedeutung: mit dem Übergang von der Holzkohle zum Koks war die Grundlage für einen sich rasch ausdehnenden Kohlenbergbau und -handel gegeben.

Mit dem Ablauf des Patentschutzes für die Dampfmaschine (JAMES WATT, 1736 - 1819) wurde ab 1800 deren breite Anwendung erheblich begünstigt. Die an der Industrialisierung interessierten Staaten des europäischen Kontinents holten Englands Technologievorsprung schnell auf. Die Londoner Weltausstellung von 1851 dokumentierte zwar noch einmal die Vorrangstellung Englands, die Staaten des Kontinents konnten jedoch bereits mit überzeugenden Beweisen ihrer technischen Kunstfertigkeit demonstrieren, daß sie willens und in der Lage dazu waren, sich die theoretischen und materiellen Grundlagen der Industrialisierung zu erarbeiten (2).

Verbesserungen im Verkehrswesen bildeten eine wichtige Voraussetzung für die Industrie, ihre in hohen Stückzahlen hergestellten Waren in größeren Räumen abzusetzen. Notwendig hierfür war der Ausbau von Verkehrsverbindungen, die schnellen und kostengünstigen Transport erlaubten. Auch auf diesem Gebiet war England anderen europäischen Staaten weit voraus; dieser Vorsprung wurde durch Aufhebung verkehrsbelastender Binnenzölle (seit dem 18. Jahrhundert), Entwicklung der Küstenschiffahrt, Ausbau des Kanal- und Chausseesystems, d.h. Förderung des Binnenverkehrs, möglich. Der erfolgreiche Einsatz der Eisenbahn (erste betriebsfähige Dampflokomotive 1814 durch GEORGE STEPHENSON, 1781 - 1848) überflügelte bald die Binnenschiffahrt, da die Beförderung beschleunigt und zugleich verbilligt werden konnte.

Straßenbau, Eisenbahnnetz und Dampfschifflinienverkehr führten zu einer Intensivierung des Postverkehrs. Auch der rasche Vertrieb von Tageszeitungen, deren Massenauflagen durch Schnellpresse und Rotationsdruck ermöglicht wurden, war Folge der neuen Verkehrsstruktur. Das Kommunikationsnetz verdichtete sich in Abhängigkeit vom Ausmaß seiner Technisierung (3).

In engem zeitlichen Zusammenhang mit diesen zum Teil noch heute

den Alltag prägenden Neuerungen, die im 18./19. Jahrhundert hervorgebracht worden sind, stand der Fortgang einer gewaltigen Bevölkerungsvermehrung. Kennzeichnend hierfür war das Zusammentreffen steigender Geburtenziffern mit sinkender Mortalität (4). Die Betrachtung der Bevölkerungsdichte läßt eine Korrelation zwischen Bevölkerungsvermehrung und Industrialisierung erkennen. Waren die industrialisierten und ländlichen Großregionen Europas um 1870 etwa gleichmäßig besiedelt, so verschob sich das Verhältnis bis 1925 zugunsten der Industrieräume: deren Bevölkerungsanteil hat sich verdoppelt, während der der ländlichen Gebiete stagnierte. Der Bevölkerungszuwachs war demnach vollständig dem industriellen Kernraum zugewandert; Beispiel: das Ruhrgebiet (5).

Die neue Größenordnung städtischer Ballungsräume stellte die Verwaltung vor bislang unbekannte Planungs- und Administrationsaufgaben, bei denen Gesichtspunkte der Versorgung, der Hygiene (Entwicklung einer allgemeinen prophylaktischen Gesundheitspflege und Einsatz von Desinfektionsmitteln), des Verkehrs und der Überwachung ineinander griffen (6).

Für die chemische Industrie begann neben ihrem durch die erfolgreiche Textilbranche bewirkten Aufschwung (Schwefelsäure-, Soda-, Chlorkalk- und Teerfarbenproduktion) mit der Isolierung von Alkaloiden eine neue Ära: nach der Entdeckung des Morphins durch FRIEDRICH A. SERTÜRNER (1783 - 1841) im Jahre 1803 wurde die Suche nach weiteren isolierbaren pflanzlichen Wirkstoffen systematisch fortgesetzt, gefolgt von dem Bemühen um deren Strukturaufklärung und schließlich dem Versuch, gleiche, ähnliche oder stärker wirksame Substanzen - orientiert am Beispiel der Natur - synthetisch darzustellen. Wegbereitend hierfür sind die Harnstoffsynthese durch FRIEDRICH WÖHLER (1800-1882) im Jahre 1828, die Entdeckung der Vierwertigkeit des Kohlenstoffatoms 1857 und der Strukturformel des Benzols 1865 durch AUGUST KEKULE VON STRADONITZ (1829-1896) gewesen (7).

Die Erfolge der naturwissenschaftlichen Anstrengungen beschränkten sich nicht auf die Ziele der Pharmazie oder Medizin, sondern ermöglichten auch eine Industrialisierung des Landbaus und damit eine Änderung des Speiseplans: neben einer optimierten Bodennutzung durch Agrikulturchemie entlasteten Ersatzstoffe den Produktionsdruck, der hinter den landwirtschaftlichen Erzeugnissen stand. Margarine trat als Alternative neben Butter und Speisefett, Saccharin neben Rohrzucker. Außerdem wurde die Haltbarkeit empfindlicher Nahrungsmittel durch chemische Konservierungsmethoden verlängert (8).

Die Verwendung chemisch reiner, hochkonzentrierter, arzneilich wirksamer Substanzen anstelle der bisher üblichen sogenannten galenischen Präparate brachten der Medizin zwar bedeutende therapeutische Vorteile, so wurden die Dosierungsmöglichkeiten exakter und der therapeutische Effekt deutlicher. Die Gewinnung dieser Heilmittel pflanzlichen Ursprungs war jedoch mit aufwendigen Verfahren und hohen Kosten verbunden, so daß ihre Erzeugung im Kleinbetrieb auch aus finanziellen Gründen problematisch wurde.

Nachdem die deutschen Länderregierungen (zunächst die preußische 1827) den Bezug derartiger Stoffe aus der chemischen Fabrik gestattet hatten, machten die Apotheker von dieser Erleichterung ihres Apothekenbetriebes regen Gebrauch. Als erste Fabrik für derartige Erzeugnisse eröffneten J.D. RIEDEL, Berlin (1814) und E. MERCK, Darmstadt (1827) ihre Unternehmen. Die wirtschaftliche Entwicklung des Vertriebs reiner Arzneistoffe, sehr bald erweitert durch das Angebot von Fertigarzneimitteln, den sogenannten "Spezialitäten", wurde auch in Deutschland durch die Verbesserung des Fernverkehrs begünstigt (Beseitigung des Binnenzolls 1818 zunächst in Preußen, beschleunigter Transport). Die Verfügung von 1827 erweiterte der Gesetzgeber im Laufe des 19. Jahrhunderts auf die Ankaufmöglichkeit sämtlicher Heilmittel. Damit war die Basis für die Entwicklung einer "Spe-

zialitätenflut" gegeben; die Apotheke machte in dieser Zeit einen Wandel vom reinen, universellen Arzneimittelerzeugerbetrieb zum kaufmännischen Grundsätzen gehorchenden Handelsunternehmen durch (9).

Neben Tropfen, Pulver und Pille traten jetzt als neuzeitliche Arzneiformen das komprimierte Arzneimittel (10), die Weich- (11) und Hartgelatinekapsel (12) sowie die Ampulle (13), mit der eine therapiegerechte, parenterale Anwendungsform zur Verfügung stand. Diese drei für den neuen Wirkstofftyp geeigneten Darreichungsformen wurden von Arzt und Patient schnell akzeptiert, wiesen sie doch gegenüber den bisher gewohnten Arzneizubereitungen besondere Vorteile auf: hochwirksame Arzneistoffe wurden in abgeteilter und exakt dosierter Form verfügbar gemacht. Industrielle Fertigung und überregionaler Vertrieb sorgten dafür, daß diese Arzneiformen in immer gleicher Zusammensetzung an jedem Ort zu jeder Zeit erhältlich waren.

Bedingt durch die besonderen Gegebenheiten der medizinischen und pharmazeutischen Unterversorgung im Pionierland der Vereinigten Staaten von Amerika in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts nahm die dortige Gesellschaft dieses Konzept dankbar auf. Als marktbeherrschende Darreichungsform hat sich von diesen neu entwickelten Arzneizubereitungen, in Deutschland allerdings erst nach langen Auseinandersetzung zwischen Apothekerschaft und Industrie, allein die Tablette durchgesetzt.

Die Antwort auf die Frage nach den Vorläufern der Tablette wird nach differenzierter Betrachtung ihres Herstellungsprozesses möglich. Bezogen auf das Verdichten eines trockenen Schüttgutes mittels Anwendung von Druck in definierten Preßkammern sind die Vorläufer der Tablette der Ziegelstein und das Brikett, hier besonders das Steinkohlenbrikett. Die hierfür eingesetzten Maschinen und Werkzeuge, schlechthin der allgemeinen Gruppe der Pressen zugeordnet (14), weisen insofern eine Jahrtausend alte

Entwicklungsgeschichte auf, die ihren Ursprung bereits in der Kultur der alten Ägypter hat. Allerdings erfüllten diese ersten Pressen einen völlig anderen Zweck: Sie dienten der Trennung einer flüssigen (Traubensaft) von einer festen Phase (Pflanzengewebe) (15, 16). Die Anwendung von Pressen zum Zweck der Verdichtung loser schüttfähiger Massen setzte erst mit Beginn des 19. Jahrhunderts ein (17).

Der entwicklungsgeschichtliche Vorsprung technischer Komprimate wie des Steinkohlenbriketts oder des Ziegels vor dem pharmazeutischen Komprimat "Tablette" war zwar nur kurz (1832 - 1843), aber doch groß genug, um für die Entwicklung pharmazeutischer Tablettieranlagen zum Teil entscheidende Anregungen geben zu können, wie zum Beispiel der Einsatz von Bindemitteln zur Erhöhung der Adhäsionskraft oder die Anwendung eines glatten Rotationskörpers zur Preßkrafterzeugung, der dem rotierenden Matrizentisch eine kontinuierliche Drehbewegung geben konnte.

Die Ansicht WOODs, BROCKEDONs Tablettenidee sei hervorgerufen worden durch den Wunsch, eine Presse zur Verwertung der Graphitabfälle, die beim Sägen von Bleistiftminen aus natürlich gewonnenem Graphit anfielen, zu entwickeln (18), kann heute nicht mehr eindeutig überprüft werden. BROCKEDONs Erfindungen der Bleistiftminen- und Tablettenpresse stehen zwar durch die Beschreibung in derselben Patentschrift in engem zeitlichen Zusammenhang, werden aber in zwei getrennten Kapiteln unabhängig voneinander behandelt. Hinreichend sicher ist, daß BROCKEDON von der Ziegelherstellung durch Komprimieren wußte.

In seiner Patentschrift grenzte BROCKEDON bewußt die Tablettierung gegen die Ziegelherstellung in Preßkammern mittels Druck ab (19). Aber er schuf mit seinen arzneilichen Komprimaten keine Erfindung, keine Invention; er übertrug lediglich den Herstellungsgang einer bereits bekannten Erfindung auf ein anderes Gebiet, so daß seine Leistung im strengen Sinne keine originel-

le, erfinderische, sondern eher eine kombinatorische war. Immerhin bedeutete das Tablettierverfahren für die pharmazeutische Technologie eine Innovation: eine an sich bekannte Methode erweiterte die Produktionsmöglichkeiten und das Angebot von Darreichungsformen für die Pharmazie (20, 21).

Unter dem für die Pharmazie neuartigen Gesichtspunkt der speziellen Produktionsweise des Tablettierens kann die von RUSEK (22) übernommene Annahme SCHELENZ' (23), die im übrigen auch in Handbüchern vertreten wird (24), die Pastille sei Vorläufer der Tablette und die hölzernen Pastillenmodeln des Mittelalters seien entsprechend Vorläufer der Tablettenmaschinen nicht weiter gestützt werden. Die Pastillenmasse unterliegt nicht, wie die Schüttgutsäule, in der Matrize nach Druckanwendung einer Volumenreduktion, sondern nur einer Verformung. Gleichwohl heißen Verformungsmaschinen auch Pressen (vgl. Kapitel 2). BROCKEDONs von der Ziegelindustrie übernommenes Herstellungsverfahren arzneilicher Komprimate findet in der Pharmazie keinen Vorläufer.

Pharmazeutischer Vorläufer der Tablette ist das dispensierte Pulver, sowohl aus galenischer, als auch aus therapeutischer Sicht. Als die Tablette durch die deutsche Militär-Medizinalverwaltung beim Heer eingeführt wurde, löste sie das abgeteilte Pulver ab, nicht etwa die Pastille. Während des Herstellungsprozesses gilt als (Tabletten-) Produktvorstufe das Pulver oder das Granulat definierter Korngröße.

Gemäß BROCKEDONs Absicht hätte die Tablette als Arzneiform ohne Hilfsstoffzusatz die ältere Pastille und Pille abgelöst, denn sie sollte deren oft nachteilige Eigenschaft der mangelnden Bioverfügbarkeit beseitigen: Pastille und Pille wären somit Vorläufer der Tablette gewesen. Die Tablette hat jedoch beide Darreichungsformen nie abgelöst, sondern sich neben diesen eigenständig, allerdings erfolgreicher entwickelt. BROCKEDON sah

eine Chance darin, Arzneistoffe direkt und ohne Hilfsstoffzusatz zu komprimieren und so die durch Hilfsstoffe bedingten Nachteile zu vermeiden. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß nicht alle Arzneistoffe auf diese Art komprimierbar waren; unverzichtbarer Hilfsstoffzusatz brachte der Tablette andererseits das Problem der Zerfallszeit. Die Tablette hätte somit keine grundsätzlichen Vorteile mehr gegenüber Pastille oder Pille gehabt, wenn nicht zwei wesentliche Fakten die Entwicklung dieser Arzneiform beeinflußt hätten: die Mechanisierung der Herstellung und die Einführung von Zusätzen, die die Zerfallseigenschaft regulierten. Dadurch wurde es realsierbar, eine Arzneiform, die sich in ihrer Rezeptur nicht nur den chemisch-physikalischen Eigenschaften ihrer Rohstoffe, sondern auch der jeweiligen Zweckbestimmung anpassen konnte, unter wirtschaftlich interessanten Bedingungen, d.h. im industriellen Maßstab, herzustellen. Die Tablette als Ergebnis industrieller Massenproduktion wurde unter dem Herstellungsaspekt und den biopharmazeutischen Gesichtspunkten die überlegene oral-feste Arzneiform, die Pastille blieb als Lutschtablette oder Genußmittel besonderen Zwecken vorbehalten, die Pille ist als Darreichungsform stark zurückgedrängt worden.

Lediglich unter dem therapeutischen Aspekt der oralen Applikation fester, einzeldosierter Arzneiformen können als Tablettenvorläufer generell Zubereitungen entsprechender Konsistenz und Applikationsweise angesehen werden (vgl. Tabelle 4). Ein Beispiel hierfür lieferte die Entwicklung tablettierter Organpräparate, deren erste klinische Anwendungsversuche in Kapselform (Oblatenkapsel) erfolgte (25).

Die Geschichte der maschinellen Entwicklung des Tablettierens ist im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß in die Pharmazie anwendungsbezogene Techniken eingeführt worden sind, die in anderen Industriezweigen bereits etabliert waren. So war beispielsweise die automatische, volumetrische Dosierung der Preß-

masse im Prinzip bereits seit der MIDDLETON-Brikettpresse 1845 möglich (26), in der Pharmazie aber erst zu Beginn der 70er Jahre des 19. Jahrhunderts bei den ersten Tablettenrundläufern von JOHN WYETH & BROTHER realisiert (27, 28).

Die Einführung von ständig im Kreise geführten und durch Führungsschienen auf- und abbewegten Unterstempeln bei Drehtischpressen erfolgte um 1870 zuerst bei Brikettpressen, beispielsweise der MAZELINE-Presse (29), und wurde nur wenige Jahre später für pharmazeutisch eingesetzte Maschinen übernommen, wie es als erste die Patentschrift McFERRANs dokumentiert (30). Der erste Rundläufer mit kontinuierlich rotierendem Drehtisch diente der Herstellung von Ziegelsteinen (Patent von ALLEMAND und FLEURY, 1879) (31). Erst 20 Jahre später stand der erste Tablettenrundläufer mit kontinuierlicher Drehtischbewegung für die Pharmazie zur Verfügung (KILIAN, 1900) (32). Die Preßkraftübertragung auf Ober- und Unterstempel erfolgte um 1880 zuerst bei der COUFFINHAL-Brikettpresse (33), ein Jahr später auch in der Pharmazie (34).

Die Entwicklung der Exzentertablettiermaschine vor 1900 liefert ebenfalls Beispiele dafür, wie die maschinelle Entwicklung pharmazeutisch eingesetzter Maschinen durch Fremdeinflüsse gelenkt wurde. Als unmittelbarer technischer Vorläufer der ersten Exzentertablettiermaschine kann die EXTERsche Braunkohlenbrikettpresse (1854) aufgefaßt werden. Die Kurbelwelle der EXTERschen Brikettstrangpresse bewegte einen Preßkolben horizontal in einem entsprechenden Gehäuse und komprimierte das automatisch dosierte Preßgut gegen den Widerstand der im Pressenkanal als Strang befindlichen verdichteten Masse (35). Die erfinderische Leistung YOUNGs 20 Jahre später läßt sich darauf reduzieren, die horizontale Anordnung des Preßkolbens in eine vertikale gewandelt, die Kurbelwelle gegen eine Exzenterscheibe ersetzt und als Kompressionswiderstand einen festen Unterstempel eingesetzt zu haben (36).

Zwar waren mit dem Maschinenkonzept von SMITH und MULFORD 1889 für eine pharmazeutische Exzenterpresse die Funktionen Komprimieren, Dosieren und Ausstoßen vollständig automatisiert (37), die Problemlösung der hohlraumfreien Matrizenfüllung (38) bzw. die Preßgutentlüftung (39) wurde jedoch wiederum von der Ziegeleitechnik übernommen.

Rückblickend wird folgender Zusammenhang deutlich: Die Herstellungstechnik "Komprimieren" übertrug BROCKEDON von der Tonwarenindustrie auf die Pharmazie; die technischen Voraussetzungen für diese Produktionsweise waren zunächst für die Ziegel- und Steinkohlenbrikettproduktion entworfen worden, die in Abhängigkeit von den Förderstätten ihrer Rohmaterialien in enger geographischer Beziehung zueinander standen und sich daher gegenseitig in ihrer Entwicklung beeinflußten. Das maschinelle Grundkonzept der Ziegel- und Brikettkomprimieranlagen prägte wesentlich Erscheinungsbild und Funktion pharmazeutisch eingesetzter Tablettierautomaten. Deren weitere Entwicklung, die zum Hochleistungsrundläufer heutiger Konzeption führte, war eher von typisch pharmazeutischen Fragestellungen bestimmt: Dosiergenauigkeit, Homogenität und Bruchfestigkeit der Tablette bei maximaler Leistungsfähigkeit der Maschine.

Wesentlich für ein aus pharmazeutischer Sicht zufriedenstellendes Produkt war allerdings, daß der Galeniker ein Preßgut entwickeln konnte, das den technisch vorgegebenen Eigenschaften der Maschine einerseits, den chemisch-physikalischen Eigenschaften der Rohstoffe andererseits gerecht wurde. Hilfsstoffzusätze wie Formtrenn-, Schmier- und Fließregulierungsmittel, die die Maschinengängigkeit der Preßmasse garantieren sollten, illustrieren dies. Auch die Entwicklung der Preßgutgranulierung kann als direkte Folge der maschinellen Tablettierung angesehen werden. Schließlich richtet sich der Zusatz von Füll-, Binde- und Sprengmitteln zur Tablettenrezeptur nicht nur nach der beabsichtigten therapeutischen Zweckbestimmung des Komprimates,

sondern auch nach der Tablettenmaschine (40).

Die Hypothese, die maschinelle Entwicklung von Tablettieranlagen unterliege preßgutabhängigen Eigenschaften, kann daher in dieser pauschalen Form nicht aufrechterhalten werden. Zweifellos muß das Zusammenspiel zwischen galenischer und maschineller Entwicklung bis in die 30er Jahre unseres Jahrhunderts primär als empirischer Prozeß betrachtet werden; beide Bereiche haben im Rahmen gegebener Möglichkeiten ihren Beitrag zur Verfahrensoptimierung geleistet, die Technik durch Präzision von Dosierung und Leistungsspektrum der Maschine, die Pharmazie durch Bereitstellung geeigneter Preßmassen.

Bezüglich der besonderen Gattung der Mantel- bzw. Mehrschichttablettiermaschinen kann zwar davon ausgegangen werden, daß es sich hier um eine typisch pharmazeutische Leistung handelt, so ermöglicht das Verfahren beispielsweise die Vereinigung miteinander an sich unverträglicher Rohstoffe in einem Komprimat, verteilt auf zwei Schichten, oder den Ersatz aufwendiger Dragierverfahren durch Ummantelung mittels Kompression, die hierfür konstruierten Maschinen basierten jedoch auf bereits bekannten Entwicklungen, die lediglich auf die spezielle Anwendung bezogen angepaßt wurden.

Die Etablierung der Tablette im Arzneimittelmarkt erfolgte zu einer Zeit, als staatliche Organe in die Entwicklung dieses Wirtschaftszweiges durch gesetzgeberische Maßnahmen in immer stärkerem Ausmaß regulierend eingriffen. Die Kontrolle des Geheimmittelwesens und die Regelung ihrer Werbung nahm im ausgehenden 19. Jahrhundert an Bedeutung zu (41). Zusätzlich wurde durch die Kaiserliche Verordnung, betreffend den Verkehr mit Arzneimitteln, erste Fassung 1872, dritte revidierte Fassung 1901, 1961 abgelöst durch das erste Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetzt) der Bundesrepublik Deutschland (42), eine deutliche Trennung zwischen Arzneimit-

teln und Geheimmitteln vollzogen. Dadurch, daß die in Arzneimittelfragen nicht zuletzt infolge ausufernden Geheimmittelunwesens sensibilisierten Gesundheitsbehörden den Antrag der Apothekerschaft, die industriell gefertigte Tablette wegen mangelnder Kontrollmöglichkeit zu verbieten, angenommen haben, wurde die Tablette und ihre Erzeugungseinrichtungen im Deutschen Reich um 1900 in ihrer Entwicklung erheblich behindert. Die Auflage, jeder Apotheker müsse Tablettenrezepturen auf jeweilige ärztliche Verordnung in seiner Apotheke anfertigen, führte dazu, daß gleichzeitig neben wirtschaftlich interessanten leistungsfähigen Tablettiermaschinen für die Massenproduktion Kleingeräte angeboten wurden, die das ursprüngliche Ziel, das mit der Tablette und ihrer Herstellung in industriellem Maßstab verbunden war, nämlich e i n e Rezeptur preisgünstig in immer gleicher Qualität an jedem Ort verfügbar zu machen, völlig ignorierten. Die "Tablettenverordnung" verhinderte für den Zeitraum ihrer Gültigkeit das Interesse der deutschen pharmazeutischen Industrie an dieser Darreichungsform. Allerdings konnte sich diese gesetzliche Regelung nicht gegen die Vorteile der industriell gefertigten Tablette behaupten und wurde um 1910 wieder aufgegeben.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde versucht, mit den Mitteln der Historie nachzuweisen, welchen Ursprung die Idee zu einem komprimierten Arzneimittel sowie den dazu notwendigen Produktionseinrichtungen hatte.

Als Vorläufer der Arzneiform Tablette kann das Steinkohlenbrikett und der Ziegelstein angesehen werden. Ihr entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhang wird von der Produktionsweise und den zu ihrer Produktion eingesetzten analogen Maschinen abgeleitet. Für den Bereich der Pharmazie ist die Tablette daher zwar als originäres Produkt anzusprechen, als allgemein technisch erzeugtes Komprimat verliert sie jedoch diesen Charakter. Im ärztlichen Alltag löste die Tablette das dispensierte Pulver ab. Wegbereiter für die Übernahme der Tablette in die ärztliche Verschreibung im Deutschen Reich war die militärische Medizinalverwaltung vor und während des I. Weltkrieges. Einen bedeutenderen ersten Kontakt mit der Tablette bekam die deutsche Ärzteschaft über die Tabloids von Burroughs Wellcome & Co. Die Arzneiformen Pastille und Pille blieben zwar neben der Tablette bestehen, ihre Verwendung wurde aber stark zurückgedrängt.

Wesentliche Impulse erhielt die Entwicklung pharmazeutisch eingesetzter Komprimieranlagen durch erfolgreiche technische Konzepte aus dem Bereich der Brikett- und Ziegelfabrikation. Die Entwicklung entsprechender Maschinen wurde Anfang des 19. Jahrhunderts durch die Anwendung von Pressen auf trockene, schüttfähige Güter eingeleitet. Es bestand eine enge Wechselbeziehung zwischen der Erfordernis einerseits, für dampfbetriebene Kraftmaschinen bzw. für den Hausbrand und für das rasche Wachstum der Städte verwertbare, stückige Kohle (Briketts) und Baumaterial (Ziegelsteine) in großer Stückzahl verfügbar zu haben und der technischen Möglichkeit andererseits, derartige Komprimate in zufriedenstellender Qualität möglichst schnell und preiswert herzustellen.

Die hierbei gesammelten Erfahrungen und Kenntnisse konnten auf die Herstellung pharmazeutischer Tablettieranlagen angewendet werden. Tablettieranlagen werden daher als spezielle Adaption von Komprimatherstellungstechniken auf den pharmazeutischen Bereich aufgefaßt. Brockedon wandte als erster das rein technische Verfahren der Verdichtung einer Schüttgutsäule mittels Preßwerkzeug auf arzneiliche Stoffe an. Während in Abhängigkeit von Art und Beschaffenheit des Preßgutes und den Anforderungen an das zu erzeugende Komprimat der Industrie heute ein breites Spektrum unterschiedlichster Pressenarten zur Verfügung steht, hat sich für die Massenfertigung von Tabletten in der Pharmazie nur ein Maschinentyp: der Tablettenrundläufer durchgesetzt.

Gemäß der Zielsetzung einer weitgehend automatisierten, hochleistungsfähigen Produktionsweise von Tabletten wurde primär die Entwicklung entsprechender Tablettieranlagen angestrebt. Das vielfältige Angebot von Handtablettiergeräten für den Rezepturbedarf des Apothekers in Deutschland noch nach der Jahrhundertwende kann dem Einfluß einer restriktiven Gesetzgebung zur Tablette zugeschrieben werden.

Der Bau der ersten Exzentertablettiermaschine (1874) und des ersten Tablettenrundläufers (1872) fallen zeitlich eng zusammen. In der weiteren Entwicklung war zunächst die Exzentertablettiermaschine begünstigt, da sie den Vorteil der vergleichsweise wenig aufwendigen Konstruktion aufwies. Die Leistungsfähigkeit dieses Maschinentyps stieß jedoch sehr bald an enge Grenzen. Die Überwindung der getakteten Drehbewegung von Komprimieranlagen mit rotierendem Pressentisch durch Einsatz von Druckwalzen beschleunigte um die Jahrhundertwende die Entwicklung analoger Tablettierrundläufer.

Das unternehmerische Konzept der Tablettenmassenproduktion durch die pharmazeutische Industrie wurde in den Vereinigten Staaten durch die Brüder Wyeth formuliert (1870). In Deutsch-

land verhinderten gesetzgeberische Maßnahmen (1898-1910) zunächst eine Ausweitung der Tablettenproduktion durch die einheimische Industrie. Im wesentlichen ist hier erst nach dem Ersten Weltkrieg eine bedeutende Tablettenproduktion zu verzeichnen.

Anmerkungen

1 Mahoney (1961), S. 122

2 Jones und Turner, Pharm. Journ. (1974), 614-617
Der weltweite Verbrauch an Hartgelatinekapseln betrug 1974 75.000 Mio. und stieg auf 100.000 Mio. in 1982 an. Von den Weichgelatinekapseln stellt allein die R.P. Scherer GmbH, Eberbach, täglich 25 Mio. Kapseln her.

3 Fette (1984), Firmenprospekt

4 Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechtes (1983)

5 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820-848, 937-958, 1062-1099

6 Foote (1916)

7 Rusek (1963)
Diese Dissertation ist nicht allgemein verfügbar, insbesondere nicht in der westeuropäischen Region. Sie liegt bisher unübersetzt in nur zwei Exemplaren in tschechischer Sprache vor. Dargestellt wird eine Übersicht über einige Vertreter von Maschinen zur Herstellung von Pillen, Tabletten und Suppositorien, ohne daß jedoch eine Entwicklung innerhalb der Produktionseinrichtungen deutlich würde.

8 Deutsches Patentamt (1971)

9 Bibliogr. Inst. (1968)

10 Thorne u. Collocott (1974)

11 Webster's Biogr. Dictionary (1974)

12 Hyamson (1951)

13 Kay (1975)

14 Dictionary Amer. Biogr. (1937-1944), Bd 1-20, Ind., Suppl.

15 Stephen (1885-1912), Bd 1-63, 1. Suppl. 1-3, 2. Suppl. 1-3

16 Poggendorff (1863-1962), Bd 1-7aII

17 Matschoss (1925)

1 Schimank (1930), S. 312

2 Vgl. hierzu Kapitel 2.2

3 Im Interesse einer exakten Abgrenzung dieses Begriffes von solchen wie "Formen", "Pressen" u. ä. werden die physikalischen Vorgänge, die beim Komprimieren auftreten, kurz beschrieben.

4 Drosdowski (1974), S. 387

5 Petschenig (1965), S. 120

6 Geissler u. Moeller (1887), Bd 3, S. 234

7 List (1980), S. 64
Das gelegentlich verwendete "Kompaktieren" lehnt List als Kunstwort ab, da es den Bedeutungsgehalt von Komprimieren nicht aufweist. Es leitet sich mit der Wiedergabe "zusammenfügen, hineintreiben" von lateinisch "compingere" ab.
Vgl. hierzu:
Petschenig (1965), S. 119.

8 Voigt (1975), S. 155-203

9 List (1980), S. 64-110

10 Als Sonderform sei das Sintern erwähnt, wie es unter anderem in der Pulvermetallurgie als Technik eingesetzt wird: unter einer Preßkraft von 2-10 t/cm² wird Eisenpulver zunächst komprimiert. Anschließend wird der Preßkörper auf eine Temperatur von 2/3 bis 3/4 seines Schmelzbereiches erhitzt, wobei es zu einer oberflächlichen Verschweißung des Materials kommt (Sinterung). Vgl. hierzu die Ausführungen über Kaltformpressen für Profilträger und andere Halbzeuge, sowie Metallpulver, in:
Oehler, G.: Die hydraulischen Pressen, S. 243-252 (München 1962).
Auf weitere Sonderanwendungsmöglichkeiten des Komprimierens, speziell in der Pharmazie, beispielsweise das Herstellen von Suppositorien unter Druck, soll in diesem Rahmen nicht eingegangen werden.

11 Brix (1838), S. 3
Die Maschinen Hummels basierten auf einer Erfindung des Engländers Bramah aus dem Jahre 1796.

12 Unter Staubkohle werden Kohlepartikel von Hirsekorn- bis Erbsengröße verstanden.

13 n.n., Dingler's Polyt. Journ. (1859), S. 336-343

14 Gerondeau, Rev. univers. mines (1861), S. 50

15 Franke (1909), Bd 1, S. 129-132

16 Preissig (1887), S. 104ff.

17 Zur Theorie des Extrudierens von Kunststoffen siehe beispielsweise: Ebeling, F.-W.: Extrudieren von Kunststoffen (Würzburg 1974)

18 Munns (1965), Bd 2, S. 9-19
Plastifizierte Thermoplaste weisen eine Kompressibilität von beachtlicher Größe auf. Typische Produkte sind Billardkugeln, Gürtelschnallen, Rasierpinselgriffe u.v.a.. Die Entwicklung entsprechender Maschinen setzte in den 20er Jahren dieses Jahrhunderts ein.

19 In Abgrenzung zur Definition "Komprimieren" erscheint eine Begriffsbestimmung für das "plastische Verformen" nötig. Während im angelsächsischen Sprachraum zum Unterschied von "compress" bei der Herstellung von Komprimaten von Anfang an die Begriffe "mould" (engl.) bzw. "mold" (amer.) als Fertigungsbeschreibung von beispielsweise Pastillen oder Verreibungstabletten eingesetzt wurden, dadurch Tabletten im Vergleich zu äußerlich ähnlich erscheinenden Arzneiformen auch bezüglich ihres unterschiedlichen Herstellungsprozesses eindeutig spezifiziert waren, wurden unter anderem im deutschsprachigen Raum die Begriffe "Tablette" und "Pastille" bis über die Jahrhundertwende hinaus relativ unreflektiert eingesetzt, da das Bewußtsein der unterschiedlichen Verfahrensweisen zur Herstellung dieser beiden Arzneiformen noch nicht genügend geschärft war.

20 List (1980), S. 319
Welche Konsistenz des Teiges anzustreben ist, wird in der Literatur nicht präzisiert, scheint außerdem von der erwünschten Form des Produktes abhängig zu sein. Während für die Bereitung nach Art zeltchenförmiger Trochisci eine Konditorspritze empfohlen wird, weist die Ausgangsmasse zur Herstellung von Pastillen eher eine pastöse Konsistenz auf.

21 Beachte im Unterschied hierzu das Verformen massiver Körper, für das derselbe Terminus "Pressen" eingesetzt wird.

22 Rittmann (1977), S. 308ff.

23 Ausnahmen gelten insofern, als beispielsweise in der Ziegelfabrikation der zur Formung vorbereitete Ton Hohlräume enthält; soweit diese nicht beseitigt werden, füh-

ren sie zu weniger stabilen Erzeugnissen. Neben vorbereitendem Kneten und Schlagen wird daher auch beim Zusammendrücken feuchter Tonmassen auf Entlüftung des Materials Wert gelegt. Insofern ist hier mit geringen Volumenabweichungen gegenüber der Ausgangsmasse zu rechnen.

24 Hamarneh, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1960), S. 90

25 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505

26 Bauer (1932), S. 829-831

27 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1906), S. 472

28 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1906), S. 778

29 Buchner (1822), 1. Teil, S. 178f.

30 Duhamel et al. (1763), Bd 7, S. 1-67

31 Wündisch (1964), S. 36ff.

32 Kerl (1907), S. 812ff.

33 Zacharias (1926), S. 139

34 Mäkelt (1961), S. 9

35 Rittmann (1977), S. 308ff.
Wegen der immer wieder beschworenen, tatsächlich jedoch nicht vorhandenen Verwandtschaft oder Nähe geprägter Siegelerden oder Pastillen zu Münzen soll auf das Prägen von Münzen an dieser Stelle kurz eingegangen werden. Münzen entstehen durch Prägen von Münzrohlingen in Prägemaschinen (Typ: Kniehebelpresse) zwischen zwei Prägewerkzeugen, den Matrizen, unter einer Preßkraft von bis zu 2000 kN. Die Münzrohlinge selbst werden aus Metallbändern von bestimmter Schichtdicke ausgestanzt. Diese Bänder werden aus entsprechenden Metallegierungen, erstarrt in Form von Blöcken, Brammen oder Zainen, durch Walzwerke gewonnen. Vgl. hierzu:
Greger, H.: Das Bayerische Hauptmünzamt, in Bayerische Raiffeisenzentrale (Hrsg.): Bayerischer Raiffeisenkalender 1978, S. 86-96 (München 1978).
Die Verwandtschaft geprägter pharmazeutischer Zubereitungen reduziert sich demnach auf das Ergebnis des Prägevorganges: die Abbildung.

36 Mäkelt (1961), S. 182ff.

37 Pressen spielen in der Pharmazie im Bereich technologischer Grundoperationen eine weitere Rolle bei der groben

Phasentrennung von fest/flüssig-Systemen auf mechanische Art, dem Abpressen. Vgl. hierzu:
Voigt (1975), S. 54f.
Sie werden insbesondere bei der Herstellung von Drogenauszügen (Auspressen des Ansatzes mit der Tinkturenpresse) bzw. zur Gewinnung von Preßsäften eingesetzt. Auf diese spezielle Technik soll im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

38 Wartburg (1966), Bd 13, S. 17ff.

39 Griffenhagen, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1956), S. 810-813
Es scheint jedoch gesichert, daß Produkte beschrieben wurden, die durch Formen einer durchfeuchteten Masse entstanden.

40 Baumé (1770), S. 707, zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 843

41 Baumé (1762), S. 526-541, zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 843

42 Zimmermann (1974), S. 111

43 Reichert et al. (1944), S. 1105f.

44 Partridge (1966), S. 690

45 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 843

46 ebenda

47 Griffenhagen, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1956), S. 810-813

48 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 843f.

49 ebenda

50 ebenda

51 MacDonald (1980), S. 12ff.

52 Mohr (1853), S. 312

53 Rosenthal, Berl. klin. Wschr. (1874), S. 417-419
Die Firma Boeck & Kersten, Berlin, lancierte schon 1872 eine Anzeige mit der Überschrift "Tabletten". Da jedoch unter diesem Titel ein "Tablettenschneidemesser" beworben wurde, darf davon ausgegangen werden, daß mit den angesprochenen Tabletten keine Komprimate gemeint sein konn-

ten. Vgl. hierzu:
Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1872), S. 202

54 Geissler u. Moeller (1890), Bd 9, S. 588f.
Geissler und Moeller zufolge hatte Dieterich seine Ausführungen hinsichtlich Tabletten/Tabulettae bereits in der 3. Aufl. seines Pharmaceutischen Manuals gemacht, d.h. er benutzte wohl seit etwa 1890 eine klare Nomenklatur der Komprimate .

55 Anselmino u. Gilg (1928), Bd 2, S. 564f.

56 Komprimate aus dem nicht-pharmazeutischen Bereich sind bereits seit Beginn des 19. Jahrhunderts bekannt.

57 Brockedon (1843), Pat. Nr.: 9977

58 Der Bleistift im heutigen Sinne (Holzfassung mit eingeleimter Graphitmine) hat seinen Ursprung in der alternativen Verwendung von Graphitstiften neben Blei-, Zinn- oder Silberstiften, Rötel oder Kohle und wird in dieser Funktion von Mathesius, Joh. in: Sarepta, oder Bergpostill (Nürnberg 1562) beschrieben. Vgl. hierzu:
Geiger, R.: Die Bleistiftmacher Staedtler und ihre Bedeutung für die Geschichte des Bleistifts, S. 9 (Nürnberg 1952).

59 Pastillen und Pillen sind seit dem Altertum als gebräuchliche Arzneiformen anzusprechen. Die Römer kannten sogar drei verschiedene Arten von Pastillen: solche zum Einnehmen, für Klistierzwecke sowie zum Auftragen. Vgl. hierzu:
Berendes, J.: Das Apothekenwesen, S. 30, 52 (Stuttgart 1907).

60 ebenda

61 "...and solidified by pressure in dies; ..."

62 Bundesgesundheitsamt (1978), S. 56f.

63 Voigt (1975), S. 339
Nach List (siehe dort) ist nicht ausgeschlossen, daß Komprimate im Sinne von Lutschtabletten als Pastillen bezeichnet werden. In vorliegender Arbeit soll im Interesse einer einheitlichen Sprachregelung der Begriff Pastille außerhalb des historischen Zusammenhangs streng auf aus plastischen Massen geformte Produkte bezogen werden.

64 Stock u. Meiners (1973), S. 64-66

65 Voigt (1975), S. 231ff.

66 ebenda

67 Voigt (1975), S. 165

68 Voigt (1975), S. 155ff.
In Abhängigkeit von Preßwerkzeug und Preßkraft der eingesetzten Maschine lassen sich über die gängigen Tablettenformen flacher, facettiert-flacher oder bikonkav-gewölbter Preßlinge hinaus zahlreiche andersartig gestaltete Komprimate herstellen: Zylinder, Würfel, Stäbchen, Diskus, Kugel, u.v.a.m.

69 Voigt (1975), S. 204ff.

70 Geiger (1824), Bd 1, S. 1-160

71 Brockedons Komprimate unterscheiden sich von Pillen und Pastillen herkömmlicher Art in zwei Aspekten: Verzicht auf Bindemittel, da diese zu unerwünschten Interaktionen mit den Arzneistoffen führen oder den Zerfall des Formlings verhindern konnten, und Herstellungsart (Verdichten unter Druck im Gegensatz zu Verformen einer plastischen Masse). Auf Brockedons Vorschläge zur Bleistiftminenproduktion soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Die "Tablettes" waren beispielsweise den "Rotulae" gleichgestellt. Wenn Brockedon seine Erzeugnisse nicht als "tablettes" bzw. "tablets" bezeichnete, so einerseits deswegen, weil diese Darreichungsform einem grundsätzlich anderen Herstellungsprozess als Komprimate unterlag, andererseits das Aussehen der Rotulae mit dem von Komprimaten weniger vergleichbar war als mit dem von Pastillen oder Pillen. Vgl. hierzu:
Schneider, W.: Über die "Galenik" im 19. Jahrhundert. Pharmaz. Ztg. (1970), S. 1739-1749

72 Die in der Tabelle aufgeführten Jahreszahlen dienen der Orientierung darüber, ab wann etwa der Beginn einer weiteren alternativen Bezeichnungsweise dokumentiert war.

73 Rosenthal, Berl. klin. Wschr. (1874), S. 417-419

74 Sauter, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1880), S. 395-397
Sauter berichtete, daß ein bedeutender Teil der Pillen, die in Amerika verbraucht wurden, durch Kompression dargestellt wurden. Er unterschied die Herstellung größerer und kleinerer Tabletten, wobei er letztere "Pillen" nannte.

75 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 273
Wiedergegeben ist die Rezeptur für ein Komprimat. Das

Produkt wird "Pilula compressa" genannt.

76 Huber, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1883), S. 496

77 Geissler u. Moeller (1887), Bd 3, S. 234f.

78 Moeller u. Thoms (1906), Bd 7, S. 582-585
Es wird bemängelt, daß eine amtliche Differenzierung zwischen Tablette, Pastille und Pille noch nicht existiert.

79 n.n., Pharmaz. Ztg. (1883), S. 243

80 Thoms et al. (1919), Bd 1, S. 103-109
Mylius unterscheidet zwar Tabletten von anderen oralfesten Arzneiformen hinsichtlich ihrer Herstellung, kann sich jedoch nicht entschließen, sie konsequent von den Pastillen abzugrenzen: "...Tabletten, gehören auch zu den Pastillen, ...". Diese Schwierigkeit begründet er damit, daß es unter den Komprimaten Arzneimittel gibt, die traditionell mit "Pastille" bezeichnet werden, so z. B. die Sublimatpastille.

81 n.n., Pharmaz. Ztg. (1883), S. 580
Auf der pharmazeutischen Ausstellung in Berlin stellte R.H. Paulcke, Leipzig, unter anderem "komprimierte Pulver" aus. Unter dieser Produktbezeichnung, abgegrenzt von anderen Ausstellungsstücken wie Pastillen oder dragierten Pillen, wurden arzneiliche Komprimate heutigen Verständnisses verstanden.

82 Vomácka, Pharmaz. Ztg. (1884), S. 342

83 Eilers u. Böttger, Pharmaz. Ztg. (1888), S. 625
Eilers und Böttger übersetzten "Tabletten" mit "Täfelchen" relativ unpräzis, da sie sich auf diese Weise der Berücksichtigung der Herstellungsbesonderheit von Tabletten im Sinne von Komprimaten entzogen.

84 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1887), S. 645

85 Seel, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1909), S. 886-907
Die von der Firma Hauff, Feuerbach bei Stuttgart, in den Handel gebrachten Segerin-Pastillen spricht Seel als Tabletten an.

86 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 463-464
Nomenklaturprobleme beschränkten sich nicht nur auf den deutschen Sprachraum. So ließ z. B. die Pharmacopoea Gallica zwar per Rezepturanweisung Pastillen formen, wählte als Monographietitel jedoch den Begriff "Tabletta".

87 Eilers u. Böttger, Pharmaz. Ztg. (1888), S. 625
Die Bezeichnung "comprimirte Tabletten" mutete schon vor der Jahrhundertwende als Pleonasmus an. In ihrer Systematik konsequent schlugen Eilers und Böttger den alternativen Begriff "Preßtäfelchen" vor.

88 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1887), S. 518
Die Annahme, daß sich die Bezeichnung "Tabloid" der Burroughs Wellcome & Co. auf zuckerdragierte Tabletten beschränke, muß verworfen werden; vielmehr wurde das Warenzeichen "Tabloid" ursprünglich für die Komprimate der Burroughs Wellcome & Co., später für Dragees, dann generell für bestimmte Erzeugnisse, z. B. Reiseapotheken oder Erste Hilfe Sets, verwendet.

89 n.n., Pharmaz. Ztg. (1888), S. 654
Die Firma O. Krause, Magdeburg, bot in Abgrenzung von beispielsweise Salmiakpastillen (d.h. Pastillen gemäß heutiger Definition) "komprimierte Pastillen" an. Offensichtlich waren damit Komprimate gemeint.

90 Schelenz (1904), S. 806
Schelenz bezeichnete die Erzeugnisse Rosenthals, die dieser selbst "Tabletten" nannte, als "komprimierte Pastillen".

91 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505

92 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 608

93 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 391-393

94 Hager et al. (1895), S. 43

95 Hager et al. (1901), S. 217

96 Geissler u. Moeller (1889), Bd 7, S. 692ff.
Für Pastillen wurden fünf verschiedene Herstellungsarten angegeben, eine davon war das Komprimieren. Im folgenden werden die durch Komprimieren erzeugten Produkte abwechselnd Tablette oder Pastille genannt.

97 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 608
Hier wurden unter einer Dachbezeichnung Arzneiformen sowohl unterschiedlichen Aussehens (Kegel, Diskus) als auch unterschiedlicher Herstellung terminologisch miteinander vermengt. Die Kommentatoren selbst wagten keine Empfehlung zur korrekten Bezeichnung: "Es muß abgewartet werden, wie sich die Praxis zu dem Unterschied zwischen Pastilli, Tabulae und Trochisci verhalten wird."

98 Dieterich (1894), S. 373ff., 526ff.

99 Geissler u. Moeller (1890), Bd 9, S. 588f.

100 n.n., Apoth.-Ztg. (1895), S. 885

101 n.n., Pharmaz. Ztg. (1895), S. 521
Beschrieben wird die Komprimiermaschine von Ph.M. Justice, mit der Komprimate, nicht etwa Pastillen, erzeugt wurden.

102 Dieterich (1897), S. 577
Dieterich verhielt sich insofern inkonsequent, als er die für Komprimate bestimmte Bezeichnung "Tabulettae" jetzt auf eine Arzneiform angewendet hatte, die nicht durch Kompression hergestellt wurde, sondern lediglich wie eine Tablette aussah: die Verreibungstablette. Diese Arzneiform stufte er selbst als pastillenähnliches Produkt ein.

103 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1897), S. 700
Die französische Firma E. Fedit vertrieb Tabletten unter der Bezeichnung "Tabloide".

104 n.n., Pharmaz. Ztg. (1897), S. 795

105 Liebreich, Therap. Mhefte (1898), S. 476-477

106 Linkenheil, Pharmaz. Ztg. (1898), S. 537

107 Horks, Pharmaz. Ztg. (1899), S. 745

108 Schneider (1968/1969), Bd 4, S. 111
Die Aufnahme von Glühblocks/Kohlebriketts verweist auf den tatsächlich vorhandenen Zusammenhang zwischen Kohle- und Arzneistoffkomprimaten.

109 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 257-258

110 Arnold u. Wobbe (1903), S. 940ff.

111 Schneider u. Süss (1902), S. 747-751

112 Moeller u. Thoms (1908), Bd 10, S. 69ff.
Die Herausgeber hielten sich an die Monographien der Arzneibücher, die eine Trennung und Definition der Begriffe Pastille/Tablette noch nicht durchgeführt hatten. Nach der Begriffsbestimmung des Deutschen Arzneibuchs, 4. Ausgabe, waren mit "komprimierte Tabletten" lediglich durch Druck hergestellte Pastillen zu bezeichnen.

113 Rosenthal, Berl. klin. Wschr. (1874), S. 417-419

114 Dieterich (1894), S. 373ff., 526ff.

115 Geissler u. Moeller (1890), Bd 9, S. 588f.

116 Moeller u. Thoms (1906), Bd 7, S. 582-585

117 Seel, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1909), S. 886-907

118 Gercke (1877), Pat. Nr.: 5006

119 Albrecht (1882), Pat. Nr.: 19.204

120 Burroughs Wellcome & Co. (1887), Pat. Nr.: 45.379

121 Rost (1895), Pat. Nr.: 91.753

122 Dühring u. Krämer (1897), Pat. Nr.: 100.249

123 Tietz & Co. (1914), Pat. Nr.: 287.776

124 Dühring u. Krämer (1897), Pat. Nr.: 100.249

125 Sauter, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1880), S. 395-397
Die Bezeichnung "Pille" für oral-feste Darreichungen, insbesondere in Tablettenform, lebt heute in der Umgangssprache in Schlagwörtern wie: "Bittere Pille", "Anti-Baby-Pille", "Pillen-Skandal" etc. fort.

126 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 273

127 Eilers u. Böttger, Pharmaz. Ztg. (1888), S. 625

128 n.n., Pharmaz. Ztg. (1883), S. 243

129 Geissler u. Moeller (1887), Bd 3, S. 234f.

130 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505

131 Juch (1830), S. 185-415, 432-490

132 Trochiscus, Diminutivform von griechisch trochos, das Rad, wird mit Rädchen wiedergegeben, ebenso Rotula, Diminutivform von lateinisch rota, das Rad.

133 Mohr (1849), Bd 2, S. 427ff.

134 Die Pharmacopoea Germanica trat für alle Bundesstaaten zum 1. Nov. 1872 gemäß Bekanntmachung vom 1. Juni 1872 in Kraft.

135 Buchner (1884), Bd 2, Teil 2, S. 750f.

136 Pharmacopoea Germanica, Ed. Alt. (1882)

137 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 391-393

138 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 608

139 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 391-393

140 Hager et al. (1901), S. 217ff.

141 Anselmino u. Gilg (1911), Bd 2, S. 208ff.

142 Schneider u. Süss (1902), S. 1097-1116
Die Begriffe Tablette/Tabulettae sind zwar gebräuchlich, als Bezeichnung für Komprimate aber noch nicht amtlich.

143 Anselmino u. Gilg (1928), Bd 2, S. 564f.

144 Frerichs et al. (1949), Bd 2, S. 830ff.
Das Werk basiert auf der Ausgabe von 1927. Die "tablettes" der Belgier waren ausgestochene Pastillen; das französische Arzneibuch kannte noch keine Tabletten, ebenso das italienische. Die Japaner, Amerikaner, Briten, Schweden, Norweger und Holländer führten zwar im Arzneibuch Tablettenzubereitungen, jedoch keine eigene Tablettenmonographie.

145 Rosenthal, Berl. klin. Wschr. (1874), S. 417-419

146 Geissler u. Moeller (1890), Bd 9, S. 588f.

147 Dieterich (1894), S. 526ff.

148 Hager et al. (1892), Bd 2, S. 391-393

149 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1899), S. 290

150 Anselmino u. Gilg (1928), Bd 2, S. 564f.
Mit dem Verweis darauf, daß Tabletten mit weiteren Substanzen überzogen werden können, führte das DAB 6 von Anfang an in die Tablettenmonographie eine Vereinbarung ein, die sich bis ins Deutsche bzw. Europäische Arzneibuch letzter Ausgabe gehalten hat: es existieren keine separaten Monographien "Dragees", "Filmtabletten" o.ä.

151 Kämpf, Pharmaceut. acta Helvet. (1935), S. 195-211

152 Arends u. Arends (1938), S. 1

153 Böhme u. Hartke (1973), S. 1415ff.

154 Europäisches Arzneibuch (1978), Bd 3, S. 234 ff.
Da Tabletten mit anderen Applikationszielen entsprechend diesen speziellen Anforderungszwecken eine besondere

Zusammensetzung, Herstellungsart oder äußere Gestalt erfordern, müssen sie daher nicht der Monographie "Compressi" entsprechen.

155 Brockedon (1843), Pat. Nr.: 9977
Im Gegensatz zum Tablettieren hatte das Komprimieren von Graphitstaub (zweiter Teil des Brockedonschen Patents) primär einen anderen Grundgedanken. Der Abfall, der beim Sägen von Bleistiftminen aus einem Graphitblock anfiel, sollte durch Komprimierung zu einem Block nutzbarer Weiterverwendung zugeführt werden können.
Das Sägen von Bleistiftminen wurde jedoch sehr bald von rationelleren Methoden verdrängt. Aus der Nudel- und Makaronifabrikation ist das Strangpressen auf Graphitbrei von geeigneter Konsistenz übertragen worden. Conte lieferte 1795 das passende Rezept (Graphit-Tonmischung) und gab die knetbare Masse in einen Stahlzylinder, dessen Boden eine Öffnung entsprechend des Durchmessers einer Bleistiftmine aufwies. Unter hohem Druck wurde die Masse zu einem endlosen Faden ausgepreßt, der Faden getrocknet, geschnitten, gehärtet und in Holz gefaßt. Brockedons Patentanspruch auf die Verwertung von Graphitstaub war daher schon zum Zeitpunkt seiner Patentierung an und für sich überholt. Vgl. hierzu:
Faber, Joh. AG (Hrsg.): Zur Geschichte des Bleistifts (Nürnberg 1908); Schwanhäußer, E.: Die Nürnberger Bleistiftindustrie und ihre Arbeit in Vergangenheit und Gegenwart (Nürnberg 1895).

Anmerkungen zu Kapitel 3

1 Groves (1964), S. 7-10

2 Leuchs (1826), S. 46-51

3 ebenda;
bekannte Maschinen waren Peels doppelte Presse, England; Isnards doppeltwirkende Presse, Straßburg; Wheldons und Bowlers Presse, England; Valcourts Presse, New Orleans; Favres tragbare horinzontale Presse, Toulon; Delahayes fahrbare Mostpresse, England; Fabvres Schraubenpresse, Marseille.

4 ebenda;
als Beispiele seien erwähnt die Handhebelpresse nach May, Deutschland; Buschendorfpresse, England; Bucharische Ölpresse, Deutschland.

5 Davidis, Kult. u. Techn. (1983), S. 33-40

Koenigs Zylinderdruckmaschine, England.

6 Leuchs (1826), S. 52-55
Lavergnats Walzenpresse, Frankreich; Burettes Walzenpresse, Frankreich; Montgolfiers Walzenpresse, Frankreich.

7 Brix (1838), S. 3

8 Groves (1964), S. 7-10

9 Leuchs (1826), S. 55-61
Christians hydraulische Presse, Frankreich; Dufours hydraulische Presse, Frankreich; Montgolfiers hydraulische Presse, Frankreich.

10 Leuchs (1826), S. 20-30
Glas sollte in der Schmelze, unter hohem Druck gepresst eine höhere Dichte, damit eine höhere Brechkraft annehmen.

11 Grube u. Höpker (1983), S. 104 ff.

12 Kerl (1907), S. 25
Patentinhaber war G. Hadfield.

13 Pierer (1865), Bd 19, S. 606f.

14 Kerl (1907), S. 538
Beispielsweise die Maschinen von Kinsey (1813), Delamoriniere (1825), Thierrion (1829).

15 ebenda;
Beispielsweise die Maschinen von Forsith, Gregg Doolitle (1819), Levasseur-Precourt (1826), Champion, Favres und Dubry (1826), Naudat (1828), Cartereau (1829) u.v.a.m.

16 Kerl (1907), S. 535 ff.
Während diese Maschinen Einzelstücke produzierten, pressten die Strangpressen aus einem Zylinder, dessen eine Öffnung ein Mundstück von der Größe des gewünschten Steinquerschnitts war, unter Anwendung von Druck mittels Kolben (Kolbenpresse), Schnecke (Schneckenpresse) oder Walze (Walzenpresse) einen endlosen Tonstrang, von dem in einem nachgeordneten Schritt der Ziegel abgeschnitten werden mußte. Vgl. hierzu:
Dümmler (1900), S. 187 ff.
Die älteste Gattung dieser Pressengruppe ist die Kolbenpresse von Horstenberg (1807).

Nachpressen wurden dann eingesetzt, wenn vorgeformter Ware eine exaktere oder endgültige Form und eine größere

Dichte gegeben werden sollte. Hinsichtlich ihres Bewegungsmechanismus bzw. dem Preßkraft entfaltenden Prinzip wurden innerhalb dieser Gruppe von Komprimieranlagen Kniehebel-, Exzenter-, Spindel- und hydraulische Pressen unterschieden. Die Systematik der Trockenpresse ließe sich noch um die Hammerpresse (Dorstener Steinpresse) erweitern. Vgl. hierzu:
Kerl (1907), S. 563-567.

Schon etwa um das Jahr 1815 wurden von Potter aus Hartporzellanmasse Porzellanknöpfe hergestellt (die Knöpfe wurden aus der mit Bindemitteln plastifizierten Masse ausgestanzt). 1840 wurden Porzellanknöpfe, Isolierkörper und dergleichen Kleinteile durch Einsatz von Weichporzellanmasse auf Spindelpressen hergestellt, mit gleicher Methodik 1844 Achat- und Straßknöpfe (Feldspat), farbige Knöpfe etc. Vgl. hierzu:
Kerl (1907), S. 1513f.

17 Franke (1909), Bd 1, S. 2

18 Franke (1909), Bd 1, S. 1
Neben "briquettes" sind im Französischen beispielsweise die Bezeichnungen "charbons agglomere", "houilles agglomeres" oder einfach "agglomeres" üblich. In England und Nordamerika hießen die Steinkohlenbriketts "patent fuel" oder "compressed fuel".

19 Dem Anreicherungsprozess konträr verhält sich bei Steinkohle der notwendige Zusatz von Bindemitteln vor dem Komprimieren.

20 Wündisch (1964), S. 38 ff.
Klassische Regionen, in denen sich die Klüttenbäckerei entwickeln konnte, weil hier die kohlenführenden Flöze zu Tage traten, waren Sachsen, das Rheinland (namentlich Aachen, Lüttich), Frankreich, Österreich, Pennsylvanien und China.
Die Aachener "Klütten", die Lütticher "boulets" oder "plaquisses" u.ä. waren jedoch nur sehr minderwertige Erzeugnisse: ihre geringe Heizkraft, ihr hoher Aschengehalt machten sie für lange Versandwege sowie den allgemeinen Einsatz als Feuerungsmittel ungeeignet.

21 Franke (1909), Bd 1, S. 3f.

22 Es fällt auf, daß die ersten sechs für Briketts gewünschten Eigenschaften ebenso Kriterien für arzneiliche Komprimate sind.

23 Franke (1909), Bd 1, S. 5

24 Preissig (1887), S. 6f.
Den Namen des Patentinhabers für Kohlenklein in Gestalt von "cakes" gibt Preissig mit Chabanne an. Die Versuche mit hartem Steinkohlenpech werden einem gewissen Wylam zugeschrieben.

25 Ziel der Braunkohlenbrikettierung war es, Heiz- und Formwert des Ausgangsmaterials zu steigern: Die deutsche Weichbraunkohle hat beispielsweise bei einem Wassergehalt von 50 bis 60 % nur einen Heizwert von 1800-2400 kcal/kg; ein großer Teil der Förderkohle fällt in feiner Körnung an.

26 Rammler (1970), S. 3ff.

27 Baumgärtel u. Rammler (1958), S. 21-33

28 Willoughby (1839), S. 11ff.

29 Rammler (1970), S. 3ff.

30 Indianischer Tabak aus Herba Lobeliae, von Lobelia inflata, Lobeliaceae (Campanulales), heimisch Nordamerika, Hauptalkaloid Lobelin (Analeptikum).

31 Es existieren keine Hinweise darauf, mit welchen Maschinen diese Päckchen hergestellt worden sind. Da jedoch zu dieser Zeit genügend Pressentypen bekannt waren (Schrauben-, Hebel-, Walzen-, hydraulische Pressen), kann eine Herstellung derartig komprimierter Drogen als wahrscheinlich angenommen werden.

32 Ernst (1975), S. 276

33 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505
Während Ernst lediglich von zusammengepressten Vegetabilien spricht, stellt Schelenz im Analogschluß Spekulationen darüber an, wie diese Preßpäckchen der Shaker hergestellt worden sein mögen, nämlich nach Art des Tabaks, wie er in Stangen fest zusammengedreht in Preßpaketen in den Handel kam.

34 Waage (1891), S. 197-208
Als Hersteller traten unter anderem die russischen Firmen Moltschanoff, Petschatnoff & Co., Tokmakoff, Molatkoff & Co. in Erscheinung. Die Komprimate wogen 0,65 - 1,50 kg und wiesen Abmessungen von 20 - 34 cm Länge, 14 - 37 cm Breite und 2 - 3 cm Höhe auf. Ziegeltee gehört in gewissen Regionen heute noch zu den alltäglichen Lebensmitteln, besonders in der Mongolei. Es werden geringwertige, mit Bindemitteln vermengte Teeabfälle verpreßt.

35 Chemische oder physikalisch-thermische Operationen sollen in diesem Rahmen nicht behandelt werden.

36 Geiger (1824), Bd 1

37 Mohr (1847), S. 230ff.

38 Mohr (1847), S. 244ff.

39 Buchner (1822), 1. Teil, S. 251 ff.
Die Romershausensche Luftpresse und die Druckpumpe nach Dr. Embcke, ursprünglich entwickelt als Alternative zur Realschen Presse (Extraktgewinnung nach dem Prinzip der absteigenden Chromatographie), konnten auch zu Filtrationszwecken eingesetzt werden.

40 Buchner (1822), 1. Teil, S. 156 ff.
Von den in dieser Zeit bekannten Pressentypen: Schrauben- oder Spindelpresse, Hebel-, Keil-, Walzen- oder hydraulische Presse hat sich im pharmazeutischen Laboratorium seit alters die Schraubenpresse eingeführt. Sie stand in zwei Typen, als Schalen- oder als Plattenpresse, zur Verfügung.
Während die in der Pharmazie eingesetzten Pressenarten lediglich zur Phasentrennung von fest/flüssig-Systemen tauglich waren, wurden in anderen technischen Bereichen bereits geeignete Pressen bzw. Komprimieranlagen zur Herstellung komprimierter Festkörper aus losem Schüttgut eingesetzt.

41 Buchner (1822), 1. Teil, S. 143f.

42 Mohr (1847), S. 76f.

43 Martius (1842), S. 98ff.

44 Choulant (1825), S. 8f.

45 Brockedon (1843), Pat. Nr.: 9977

46 Wenn Brockedon auf den zu dieser Zeit schon bekannten Ziegeltee nicht eingeht, so deswegen, weil dieses Produkt im Europa des frühen 19. Jahrhunderts unbekannt war.

47 Baytop u. Terzioglu, Beitr. Gesch. Pharmaz. (1978), 14-15
Nach Stern, B.: Medizin, Aberglaube und Geschlechtsleben in der Türkei, Bd 1, S. 253 (Berlin 1903), sind in der Türkei seit dem 16. Jahrhundert Ambra-Amulette bekannt. Die dritte Kammer des Sultanpalastes erzeugte nicht nur Eßwaren, sondern auch Latwergen aller Art. Am berühmtesten sind die Ambra- oder Moschuskügelchen oder Churse und die Ambra- oder Moschusamulette oder Tensu, welche

mit türkischen Inschriften versehen wie 'Linderung der Schmerzen und Heilung' der Herzen' unter dem Namen "Pastilles de Serail" in ganz Europa als unfehlbare aphroditische Stärkungsmittel verkauft wurden.
Es werden vier Ambra-"Tabletten" nach Größe und Inschrift beschrieben. Die Beschreibung von Stern, die Baytop zitiert, macht deutlich, daß es sich nicht um Tabletten, sondern eher um Pastillen beziehungsweise nach dem Herstellungsprinzip von Pastillen geformte Objekte gehandelt hatte.

48 Harmaneh, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1960), S. 90
Die in Liber Servitoris, Venedig 1471, des Abu al-Qasim behandelten oral-festen Arzneiformen spricht Harmaneh als Tabletten an. Tatsächlich werden Vorschriften für Pastillen gegeben.

49 Merck (1936), S. 28
H. E. Mercks Sohn Georg lernt in den Jahren 1840-1849 bei Felix H. Boudet, Apotheker und Professor an der Ecole de Pharmacie in Paris die Herstellung von "Pastillen" und "Tablettes" kennen. Es ist unwahrscheinlich, daß darunter Tabletten heutiger Definition zu verstehen waren; einerseits wurden Brockedons komprimierte Erzeugnisse um 1850 auch schon außerhalb Englands vertrieben, andererseits zu dieser Zeit seine speziellen Produkte "compressed pills" genannt, das heißt bewußt eine Bezeichnung gewählt, die sich von "Pastille" unterschied.

50 Schneider, Arzneimittel.-Forsch. (1957), S. 380-386
Die Ansicht, daß Terra sigillata-Erzeugnisse als die ältesten Tablettenspezialitäten anzusprechen seien, kann unter diesen Gesichtspunkten neu diskutiert werden. Die Siegelerden wurden nicht unter den Bedingungen, die Brockedon für komprimierte Festkörper (Tabletten) vorsah, erzeugt. Komprimierverfahren wurden zu einer Zeit entwikkelt, als Terra sigillata nur noch von historischem Interesse war. Die individuelle charakteristische Prägung der Siegelerden machen diese jedoch zu frühen Beispielen für Arzneimittelspezialitäten.

51 Marquart (1865), S. 37f.

52 Schneider, Pharmaz. Ztg. (1970), S. 1739-1749

Anmerkungen zu Kapitel 4

1 Brockedon (1843), Pat. Nr.: 9977

2 Brockedon hatte sich gleichzeitig mit seiner Komprimiervorrichtung ein Gerät patentieren lassen, mittels dessen er das zu verdichtende Preßgut volumetrisch dosieren konnte. Über die Dosiergenauigkeit dieses Gerätes sind keinerlei Aufzeichnungen mehr vorhanden, es läßt sich jedoch vermuten, daß diese nicht sehr hoch und für pharmazeutische Zwecke unzureichend war.

3 Foote (1916), S. 13
Das Gerät ist im Museum des College of Pharmacy and Science, Philadelphia, zu besichtigen.

4 Dunton (1876), Pat. Nr.: 174.790
Für Komprimieranlagen mit rundlaufendem Matrizentisch war diese Art der Arbeitsplatzdifferenzierung von vornherein gegeben.

5 Foote (1916), S. 16

6 Foote (1916), S. 20

7 Foote (1916), S. 23

8 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 98
Das zu komprimierende Pulver wurde mittels eines Kartenblattes oder Löffels in die Matrize geschüttet. Durch einfachen oder wiederholten Schlag auf den Kopf des Oberstempels sollte das Pulver komprimiert werden können. Mittels eines kleinen Hebels wurde die fertige Tablette nach oben ausgeworfen.

9 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 228-230

10 Utz (1901), S. 15

11 Foote (1916), S. 44

12 Arends (1921), S. 11
Es handelte sich hierbei keineswegs um eine Neuerung. Schon Rosenthal hatte 1874 die Leistung seines Gerätes dadurch erhöht, daß er mit ähnlichen Zwischenscheiben operierte, um das zur Verfügung stehende Volumen der Preßkammer vollständig nutzen zu können.

13 Rosenthal, Berl. klin. Wschr. (1874), S. 417-419

14 Hamm (1877), Pat. Nr.: 2082
Durch Öffnen des Formkastens konnten die komprimierten Pflastersteine der Preßkammer entnommen werden.

15 Fitzpatrick u. Garroway (1890), Pat. Nr.: 56.191

16 Dieterich (1894), S. 527
Mit diesem Gerät konnten Tabletten von 9, 13 oder 16 mm Durchmesser hergestellt werden.

17 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 229
Die nach den Anweisungen von Rosenthal gebaute Maschine verfügte über einen drehbaren, mehrfach aufgebohrten Matrizenblock, jedoch nicht über einen Matrizentisch, so daß sein Gerät innerhalb der in diesem Kapitel besprochenen Maschinen behandelt wurde.

18 Griffenhagen, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1956), S. 810 - 813
Mit der Einführung des Hebels war zwar in der Praxis keine wesentlich höhere Preßkraft erreichbar, die Kompressionsdauer konnte jedoch im Gegensatz zum kurzzeitigen Hammerschlag verlängert werden.

19 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 229

20 Arends (1921), S. 12f.

21 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 228 f.

22 Foote (1916), S. 20f.

23 Utz (1901), S. 14f.

24 Foote (1916), S. 38
Die vorstehend beschriebenen Geräte werden zum Teil bis in die 30er Jahre in der Literatur immer wieder besprochen.

25 Arends u. Arends (1938), S. 32f.

26 n.n., Pharmaz. Ztg. (1906), S. 525
Wohl als Kopie des Komprimiergerätes von Fitzpatrick und Garroway für Teewürfel sowie der für Verreibungstabletten vorgesehenen Werkzeuge muß der Vorschlag von E. Bamann, Lindenberg, angesehen werden. Das Gerät bestand aus einer Unterlage, die beim Komprimieren als Widerlager dienen sollte, einer Matrizenplatte und einer Zapfenplatte.
Dosiert wurde, allerdings begrenzt auf eine fixe Dosis, volumetrisch. Die Besonderheit dieses sandwich-artigen Systems bestand nach Ansicht des Erfinders darin, daß es zum Zwecke der Kompression in jede beliebige Presse eingelegt werden konnte. Im Gegensatz zu anderen Komprimiervorrichtungen wurde Bamanns Idee in der Fachpresse eher am Rande behandelt, woraus zu schließen ist, daß seine Vorschläge als Außenseiter-Erfindung angesehen worden sind.

27 Dümmler (1900), S. 247f.
Beispielweise zur Herstellung von Mettlacher Platten wurde pro Kompressionsakt eine Preßkammer auf den Pressentisch gegeben, das tonige, pulverige Material komprimiert, die Form vom Pressentisch wieder entfernt und das Produkt der Formkammer entnommen. Die Bedienung der Maschine erfolgte von Hand, die Preßkraft wurde hydraulisch erzeugt.

28 Vornehmlich Briketts aus Braunkohle.

29 Franke (1909), Bd 1, S. 476ff.
Die Abbildung zeigt die Buckauer Brikettpresse mit Ventilsteuerung nach Proell aus dem Jahre 1906. Diese Maschine ist eine der direkten Nachfolgerinnnen der Exterschen Torfpresse aus dem Jahre 1857.

30 Baumgärtel u. Rammler (1958), S. 21-33

31 Rammler (1970), S. 3ff.
Die Extersche Einstrangpresse wies folgendes Funktionsprinzip auf: das Brikettiergut fiel aus dem Einfüllschacht vor den Stempel und böschte sich in den horizontalen Formkanal ab. Der Stempel führte die Kohle vor sich her, erreichte die Kante des Füllschachtes und schloß diesen ab (Füllphase). Der Stempel drang nun in die Formkammer und komprimierte gegen den Widerstand der zuletzt verdichteten Briketts das Brikettiergut auf etwa 40 % seines ursprünglichen Schüttvolumens (Kompressionsphase). Bei weiterem Vorschub mußte der Stempel den Reibungswiderstand des Brikettstranges im Formkanal überwinden; der gesamte Strang wurde um die Mächtigkeit eines Briketts vorgetrieben (Vorschubphase). Nachdem der Stempel seinen vorderen Totpunkt erreicht hatte, kehrte er in seine Ausgangsstellung zurück.

32 Weitere Beispiele für derartige Pressen waren die Bukkauer Presse (1896) sowie ihre verbesserte Variante nach Proell (1906), die Maschine zur Herstellung von Torfbriketts von Hack (1878), die Brikettpresse von Hanrez (1878) oder die Schneckenstrangpresse von Schlickeysen (1855/56). Vgl. hierzu:
Franke (1909), Bd 1, S. 476ff.; Hack (1878), Pat. Nr.: 2152; Hanrez (1878), Pat. Nr.: 3568; Zacharias (1926).

33 Durand u. Marais (1877), Pat. Nr.: 1388

34 Justice hatte die normalerweise ungenützte Leerlaufphase der Preßwerkzeuge mit zur Kompression genutzt.

35 Justice (1894), Pat. Nr.: 81.470
Das Zusammenspiel der Stempel war so gelenkt, daß die

Kompression zwischen den unterschiedlich schnell, aber richtungsgleich bewegten Stempeln erfolgte: gegen den zurückbleibenden verdichtete der nachdrängende Stempel das Preßgut.

36 Diese Vorichtung diente der Entfernung etwaig an der Stempeloberfläche klebender Presslinge.

37 Foote (1916), S. 26

38 Schweissinger, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1899), S. 131f.

39 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1902), S. 368f.

40 Es wurde empfohlen, das Preßgut bei 2,5 - 3 % Feuchtigkeit zu komprimieren. Daß bei höherem Feuchtigkeitsgehalt das Gerät verschmieren würde, war dem experimentierfreudigen Apotheker eine leidvolle Erfahrung, die er seinen Kollegen gerne weitergab.

41 Reif u. Schmidt (1879), Pat. Nr.: 7849
Das Verfahren war mit der in der Pharmazie angestrebten Dosiergenauigkeit selbstverständlich in keiner Weise zu vergleichen, andererseits gehört es nicht zu den Zielen der Baustoffherstellung, eine extreme Maßgenauigkeit einzuhalten. Einzig das Prinzip der volumetrischen Dosierung imponiert.

42 Volumetrische Dosierhilfen, wie z. B. von Brockedon vorgeschlagen, wiesen nur eine unzureichend reproduzierbare Genauigkeit auf, ebenso der verstellbare Meßlöffel von Keyl, so daß die genaueste Methode immer noch das Abwiegen des Preßgutes blieb.

43 Albrecht (1882), Pat. Nr.: 19.204

44 Vorgesehen war ein Rohr mit Trichteraufsatz sowie einem auf die Dimension des Rohres zugeschnittenen Stempel, der eine Skalierung trug. Die Pulvermasse wurde durch den Trichter in das Rohr gefüllt, mit dem Stempel moderat zusammengedrückt, um dann, Teilstrich für Teilstrich, dem Formkanal zugeführt zu werden.

45 Die Gründe hierfür können mannigfaltiger Art gewesen sein und müssen nicht zwangsläufig auf einer mangelhaften Funktion des Gerätes unter praktischen Bedingungen beruhen.

46 Foote (1916), S. 28

47 Utz (1901), S. 17

48 n.n., Pharmaz. Ztg. (1896), S. 827f.

49 Foote (1916), S. 24f.

50 ebenda

51 Hofmann, v. (1881), Pat. Nr.: 15.535

52 Eine entsprechende Vorrichtung ist bei Justice beschrieben.

53 Geissler u. Moeller (1889), Bd 7, S. 694f.

54 Kilian (1891), Pat. Nr.: 63.185
Wie in Kapitel 2 ausgeführt, handelt es sich bei der Bezeichnung dieser Maschine um einen terminologischen Fehlgriff, da sie weniger zur Fertigung von Pastillen im klassischen Sinne als vielmehr von Komprimaten eingerichtet war.

55 In der Patentschrift war diese Hilfskonstruktion nicht erwähnt, da sich der Patentanspruch hierauf nicht bezog. Kilian hatte sie aber realisiert, wie seine analogen Geräte mit mehrfach aufgebohrtem Matrizenblock zeigten.

56 Utz (1901), S. 23ff.
Die Beschickung des einmal justierten, mehrfach aufgebohrten Matrizenblockes erfolgte mittels einer Füllblechschablone, die mit dem Gerät unverbunden war, im Prinzip aber die Funktion eines bewegten Fülltrichters erfüllte. Utz beschreibt ein weiteres baugleiches, größer dimensioniertes Gerät, ohne dessen Hersteller anzugeben. Da Kilian die Patentrechte besaß, ist anzunehmen, daß es sich ebenfalls um ein Gerät seiner Firma handelte.

57 Schneider (1879), Pat. Nr.: 7946

58 Müller (1879), Pat. Nr.: 8396
Diese Maschine war charakterisiert durch die Verbindung einer absatzweise rotierenden Formscheibe mit Schalt- und Sperrmechanismus, einem Arbeits- sowie einem Ausstoß- und Fixierkolben. Darüberhinaus verfügte die Maschine zur Reinigung der Formlöcher über ein Bürstenwerk.

59 Der Exzenter, ein scheibenförmiges Antriebselement, das außermittig auf einer Welle befestigt ist, verleiht einer mit ihm gekoppelten Stange bei Drehbewegung der Welle eine hin- und hergehende Bewegung. Exzenterfunktion kann auch die Kurbel eines Kurbeltriebes übernehmen. Vgl. hierzu:
Bibliogr. Inst. (1969), Bd 1, S. 841

60 Young (1874), Pat. Nr.: 156.398
Young wies in seiner Patentschrift darauf hin, daß zur Preßkrafterzeugung prinzipiell auch andere geeignete Systeme eingesetzt werden konnten, wie zum Beispiel Kurbelwellen, Kurvenscheiben etc.

61 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 834

62 Young (1877), Pat. Nr.: 189.005

63 Smith u. Mulford (1889), Pat. Nr.: 54.817
Auch schwierige Preßmassen mit unbefriedigendem Fließverhalten ließen sich auf dieser Maschine verarbeiten: dem Füllrohr wurde während des Füllvorgangs eine rüttelnde Bewegung erteilt.

64 Foote (1916), S. 17
Die Einrichtung eines Rührwerkes erlaubte somit auch die Verarbeitung nicht granulierter Pulvergemische.

65 Foote (1916), S. 18

66 Foote (1916), S. 19
Die Abbildung aus Pharm.Journ. (1895), die Foote zitierte, zeigt vollständige Übereinstimmung mit den Skizzen in der Patentschrift von Smith und Mulford.

67 Krämer (1898), Pat. Nr.: 112.286
In der pharmazeutischen Fachliteratur ist diese Maschine nicht besprochen worden, so daß angenommen werden kann, daß sie, zumindest was die Tablettenherstellung betrifft, keine Marktbedeutung erlangt hat. Entsprechend fehlen Angaben über das Leistungsvermögen dieser Anlage.

68 Foote (1916), S. 35f.

69 Utz (1901), S. 28ff.

70 n.n., Vjschr. prakt. Pharmacie (1905), S. 409-411
Wichtiger als hohe Leistung war offensichtlich zunächst die hohe Qualität der Preßlinge sowie die Widerstandsfähigkeit der Maschine selbst, so daß bescheidenere Leistungen in Kauf genommen wurden. Die in der zitierten Quelle angegebene Leistung von 24.000 bis 30.000 Tabletten pro Stunde für diese Maschine bei Verwendung eines Einfachpreßwerkzeugs muß als Irrtum bzw. Druckfehler interpretiert werden: Maschinen dieses Typs wiesen gemäß ihrer technischen Ausführung keine höhere Leistung als etwa 1/10 der angegebenen auf.

71 n.n., Pharmaz. Ztg. (1911), S. 150
Inwieweit diese handbetriebene Maschine eine preisliche

Alternative marktüblichen Geräten gegenüber darstellte, kann mit heutigen Mitteln nicht mehr sicher eruiert werden.

72 Arends (1921), S. 18

73 Hager (1895), S. 44

74 Foote (1916), S. 29

75 Arends (1921), S. 20f.
Ergänzend wäre die Exzentertablettiermaschine von C. Engler, Wien, zu erwähnen, die gleiche Bau- und Funktionsprinzipien zeigte.

76 n.n., Apoth.-Ztg. (1898), S. 808, zitiert nach:
Foote (1916), S. 30

77 Utz (1901), S. 30ff.

78 Kilian, Prospekt (um 1900)
Zur Bezeichnungproblematik Pastille/Tablette vgl. die Ausführungen unter Kapitel 2.

79 Utz (1901), S. 30ff.
Praktisch baugleich war die Maschine der Firma E.A. Lentz, Berlin, aus derselben Zeit. Beide Maschinen unterschieden sich von der Kilianschen dadurch, daß sie infolge eines zwischen Druckexzenter und Antrieb zwischengeschalteten Rädervorgeleges einen gleichmäßigen und runden Gang aufwiesen.

80 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 230
Neben Kilian bot auch die Konkurrenz Bedruckungsvorrichtungen an. Um einer Verwechselung vorzubeugen, sollten für Militärzwecke hergestellte Tabletten mit einer Inhaltsbezeichnung versehen sein. Der farbigen Aufschrift wurde vor einer Bezeichnung in vertiefter oder erhabener Form der Vorzug gegeben.

81 Frerichs (1949), Bd 2, S. 834ff.
Das gleiche gilt für eine Reihe von Handtablettiergeräten, wie sie unter Kapitel 4.2 beschrieben worden sind.

82 Foote (1916), S. 34f.

83 Arends u. Arends (1938), S. 38f.
Analoge Beispiele finden sich bei allen größeren Tablettenmaschinenfabrikanten, so zum Beispiel Dührings Patentmaschinengesellschaft, Berlin, S. 41f. Auch die Tablettenmaschine von C. Engler, Wien, für Hand- oder Kraftbetrieb ist hier zu nennen.

84 Arends u. Arends (1938), S. 41ff.

85 Kerl (1907), S. 576

86 Der Ton wurde nicht im plastischen Zustand, sondern in nahezu lufttrockener Form komprimiert. Die Masse wurde als gleichmäßig feines Pulver geringen Feuchtigkeitsgehaltes der Preßform zugeführt.

87 Dümmler (1900), S. 233ff.
Über das beschriebene Verfahren hinaus komprimierte die Whittacker-Presse jeden Stein zweimal (Vorverdichtung/Hauptpressung). Den Gedanken der Preßgutentlüftung griff seitens der Pharmazie 1906 Franz Stieler, Berlin, wieder auf, der sich ein fraktioniertes Komprimierverfahren patentieren ließ. Vgl. hierzu:
Stieler (1906), Pat. Nr.: 190.355.
1911 wurde Max Sperber, Berlin, ein Patent auf eine Tablettenmaschine mit phasenweiser Verdichtung (Vorverdichtung durch Oberstempel, Endpressung durch Unterstempel) des Preßgutes erteilt. Sperber stellte den Druckexzenter so ein, daß ein allmählich steigender Druck erzielt wurde, so daß eventuell eingeschlossene Luft entweichen konnte. Vgl. hierzu:
Sperber (1911), Pat. Nr.: 252.532.

88 Der Erfinder sah zwar primär eine pharmazeutische Anwendung vor, seine Maschine konnte jedoch auch zur Formgebung von "Handelsartikeln im allgemeinen" eingesetzt werden.

89 Dodd (1898), Pat. Nr.: 113.018
Die Maschine verfügte über einen polierten Pressentisch, auf dem ein Fülltrichter bewegt wurde, in dessen Boden ein Ring aus Wildleder eingesenkt war, so daß nahezu staubfreies Arbeiten möglich war.

90 Foote (1916), S. 37

91 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 230

92 n.n., Vjschr. prakt. Pharmacie (1905), S. 409ff.

93 Weichherz u. Schröder (1930), S. 49

94 Frerichs (1949), Bd 2, S. 838f.

95 Foote (1916), S. 49f.

96 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 946

97 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 230

Auch diese Maschine verfügte über federnd gelagerte Unterstempel, so daß der Preßdruck sich allmählich auf das Preßgut übertragen konnte.

98 Von der Verarbeitung zweierlei Substanzen wurde sehr bald abgeraten, da das Problem der Cross-Kontamination nicht beherrschbar war.

99 Weichherz u. Schröder (1930), S. 49ff.

100 ebenda;
Dühring stellte auch kleinere Maschinen dieser Bauart her, so zum Beispiel die "A 1 k", die "Citopress Kg" und die "Simplex-Citopress".

101 ebenda;
ähnlich den Stokes- und Colton-Maschinen bot Kilian Exzenterpressen mit feststehendem Fülltrichter an (Modell KO). Je nach Beschaffenheit des Preßgutes wurde mit speziellen Füllschuhen gearbeitet. Vgl. hierzu auch:
Arends u. Arends (1938), S. 42ff.

102 Die bekannten Grundtypen wurden nach unterschiedlicher Leistung, Preßkraft und Komprimatgröße angeboten. Selbstverständlich wurden immer wieder Details verbessert, beispielsweise der besondere Auswurfmechanismus für planzylindrische Tablettenformen von T. Kent, London, vgl. hierzu:
Kent (1907), Pat. Nr.: 202.270,
die alle in dieser Arbeit zu behandeln den gesteckten Rahmen sprengen würde, an der Grundcharakteristik der Exzentermaschinen haben sich jedoch keine prinzipiellen Änderungen ergeben.

103 Arends u. Arends (1938), S. 38-43

104 n.n., Pharmaz. Ztg. (1950), 252
Die Besonderheit dieser Maschine wurde damit begründet, daß in der Antriebsfrage neue Wege gefunden worden seien: der Antrieb der Tablettenmaschine M.P. erfolgte durch ein Schneckengetriebe.

105 Korsch (1950), Pat. Nr.: 886.802
Die Ausführungen galten selbstverständlich nicht für Exzenteranlagen mit stationärem Füllkasten.

106 Korsch, Prospekt (um 1950)

107 Craven (1878), Pat. Nr.: 4.963

108 Killgore (1883), Pat. Nr.: 276.828
Soweit es die Verarbeitung des Preßgutes erforderlich

machte, konnte der Füllkasten mittels einer Doppelwandung für Wasserdampfbeheizung ausgelegt werden. Vgl. hierzu: Foote (1916), S. 15).

109 Jamain (1897), Pat. Nr.: 99.282

110 Hasse & Co. (1883), Pat. Nr.: 24.903

111 Ihre Anwendung blieb den Bedürfnissen besonders hoher Kraftaufwendung, beispielsweise in der Metallverarbeitung (Kaltpressen von Massivteilen sowie von Metallpulver für Sinterteile) vorbehalten.

112 Griffenhagen, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1956), S. 810ff.

113 Foote (1916), S. 21

114 Foote (1916), S. 38f.

115 n.n., Pharmaz. Ztg. (1898), S. 89f.
Bei einer Arbeitszeit von 10 Stunden wäre mit dieser Maschine eine Leistung von 40 Tabletten pro Minute möglich gewesen. Das Gerät war jedoch für eine solch hohe Leistung nicht ausgelegt, so daß die werblich genutzte Leistungsangabe eher von theoretischem Wert war.

116 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 249
Das Füllvolumen war durch Heben und Senken des Unterstempels durch eine Stellschraube justierbar. Die Preßkraft war lediglich indirekt über die Fülltiefe variierbar.

117 n.n., Vjschr. prakt. Pharmacie (1907), S. 266ff.

118 n.n., Vjschr. prakt. Pharmacie (1905), S. 289f.
Dieses Gerät wurde, mit geringfügigen baulichen Änderungen, bis in die 40er Jahre in der Fachpresse immer wieder besprochen. Vgl. hierzu:
Arends u. Arends (1938), S. 36.

119 Arends (1921), S. 14f.

120 Arends u. Arends (1938), S. 31

121 Arends (1921), S. 13f.

122 Utz (1901), S. 21ff.
Die Füllbewegung des Trichters bei der Freck No.1 erfolgte von Hand.

123 Foote (1916), S. 40
Diese Maschine, baugleich mit der Freck No. 1, war für die Herstellung größerer Tabletten ausgelegt.

124 Allen & Hanbury, Ltd. (1901), Pat. Nr.: 146.340
Der Hebel vermittelte auch die Fülltrichterbewegung.

125 n.n., Vjschr. prakt. Pharmacie (1908), S. 76ff.

126 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1914), S. 166
Der ebenfalls automatisch bewegte Füllkasten war mit Rührwerk ausgerüstet, damit auch nicht-granulierte Massen verarbeitet werden konnten.

127 n.n., Pharmaz. Ztg. (1913), S. 771
Die Maschine ist den Apothekern herstellerseits als Alternative zur "Liliput" angeboten worden.

128 Kennedy (1889), Pat. Nr.: 53.399

129 Kerl (1907), S. 573ff.
Während die Kennedy- und Simpson-Presse die Preßkraft gleichzeitig auf Ober- und Unterstempel übertrug, wurde bei der Boyd-Presse zuerst der Oberstempel, danach, bei feststehendem Oberstempel, der Unterstempel unter Druck gesetzt. Die Leistung derartiger Anlagen lag für 2 Preßkammern bei 15.000 Ziegeln täglich.

130 Weichherz u. Schröder (1930), S. 52f.
Die Ansicht der Autoren, Kilian habe mit seiner Kniehebelpresse ein neues Prinzip in die Tablettenmaschinenkonstruktion eingeführt, muß nach Kenntnis des Patents von Allen & Hanbury Ltd. (1901), Pat. Nr.: 146.340, insofern revidiert werden, als die Anwendung des Kniehebels zur Preßkrafterzeugung längst eingeführt war.

131 Dieterich (1894), S. 526

132 n.n., Pharmaz. Ztg. (1912), S. 127

133 Dümmler (1900), S. 227ff.
Die Spindelbewegung erfolgt in der Weise, daß die horizontale Welle, auf der die Friktionsscheiben sitzen, verschiebbar ist und daß letztere dadurch einmal von rechts und dann von links gegen das Friktionsrad gepreßt werden. Während das Niedergehen der Spindel durch Druck des Arbeiters auf einen entsprechenden Hebel bewirkt wird, ist die Gegenbewegung, sobald der Druck aufhört, bis zu einer gewissen Höhe selbststätig. Durch einen Entkupplungsmechanismus kommt die Maschine zum Stillstand.

134 Foote (1916), S. 48

135 Arends u. Arends (1938), S. 36f.

136 Thoms et al. (1919), S. 108

137 Arends (1921), S. 17

138 Da alte Firmenprospekte nicht mehr existieren und derartige Maschinen in Museen kaum anzutreffen sind, kann nur anhand der Veröffentlichungsdaten, die in der Regel jünger sind als das Datum der Fertigstellung, und baulich-stilistischer Merkmale auf die Jahreszahl der Maschine geschlossen werden.

139 Kerl (1907), S. 579

140 Dümmler (1900), S. 221f.

141 Rost (1895), Pat. Nr.: 91.753

142 n.n., Pharmaz. Ztg. (1912), S. 663f.

143 Tietz & Comp. (1911), Pat. Nr.: 267.111
Die Preßkraft wurde bei dieser Maschine durch die Kombination von Exzenter mit Hebel auf die Stempel übertragen.

144 Arends u. Arends (1938), S. 33f.
Diese Maschine verfügte über eine manuell bewegte Dosiervorrichtung, Preßkrafteinstellung sowie manuell betätigte Tablettenausstoßvorrichtung.

145 n.n., Vjschr. prakt. Pharmacie (1909), S. 302ff.
Die handbetriebene Maschine bot dem Benutzer vollautomatisierte Funktionsabläufe für Füllen, Komprimieren und Ausstoßen.

146 Czerny (1904), Pat. Nr.: 171.822

147 Dickson (1898), Pat. Nr.: 136.550

148 Gruson (1884), Pat. Nr.: 31.047

149 Die Bewegung von Oberstempel, Füllschuh und Matrizentisch steuerte diese Maschine durch entsprechend geformte Daumen- oder Kurvenscheiben in Verbindung mit Hebelsystemen.

150 Dühring (1906), Pat. Nr.: 196.005

151 Die Problemlösung bestand darin, daß auf der mit der Antriebswelle verbundenen Kurvenscheibe, die Stempel- und Pressentischbewegung steuerte, eine zweite auswechsel- und justierbar angebracht war, so daß eine verstellbare Einrichtung für die Abwärtsbewegung der Matrize gegeben war.

152 Dühring (1939), Pat. Nr.: 675.446

153 Kilian (1928), Pat. Nr.: 501.501

154 Franke (1909), Bd 1, S. 135ff.

155 Sohn u. Draenert (1878), Pat. Nr.: 3.090
Preßkraft und Komprimatausstoß waren aufwärts gerichtet. Der Pressentisch der mit Handkurbel ausgerüsteten Maschine besaß vier Formkammern.

156 Preissig (1887), S. 111

157 Franke (1909), Bd 1, S. 133

158 Von 1881 bis Ende 1907 sind von Schüchtermann und Kremer insgesamt 230 Couffinhal-Pressen geliefert worden, hiervon allein 211 Pressen für Deutschland (hauptsächlich für die Region Nordrhein-Westfalen, ferner für die Brikettfabriken bei Emden, Aachen, Saarbrücken usw.). Die meisten der gelieferten Pressen waren für Briketts à 3 kg ausgelegt. Zwei Couffinhal-Pressen wurden auch zur Brikettierung von Erz eingesetzt. Um die Jahrhundertwende wurde die Couffinhal-Presse auch von den Maschinenfabriken Baum in Herne, Humboldt in Kalk und anderen ins Angebot aufgenommen.

159 Franke (1909), Bd 1, S. 139-154
Eine in Deutschland weitgehend unbekannte, der Couffinhal-Presse jedoch ähnliche Maschine, war die wesentlich jüngere, von den französischen Bergingenieuren Veillon und Roux entworfene und nach den Angaben von Marsais vervollkommnete Presse (um 1890); sie bediente sich ebenfalls eines waagerechten, drehbaren Formentisches sowie eines oberen und unteren Preßhebels mit senkrecht arbeitenden Stempeln, und unterschied sich von der Couffinhal-Presse hauptsächlich durch synchron einsetzendes, beiderseitiges Zusammenpressen der Brikettmasse sowie hydraulischer Übertragung der Antriebskraft auf die Preßhebel.

160 Killgore (1881), Pat. Nr.: 260.578
Die Hebelbewegung wurde durch eine Daumenscheibe ausgelöst. Die Maschine verfügte über Ober- und Unterstempel.

161 Burroughs Wellcome & Co. (1887), Pat. Nr.: 45.379

162 Kahl (1900), Pat. Nr.: 129.438

163 Daß sich J. Wyeth & Brother eher auf ihre Geheimhaltung als auf irgendeinen Patentschutz verließen, um die exclusiven Rechte an ihrer Entwicklung zu genießen, war ein Charakteristikum der damaligen Zeit.

164 Itallie, v., J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1959), S. 724-725

165 Gill (1879), Pat. Nr.: 215.452
Dieses Patent ist an Henry Bower abgetreten worden, wodurch dessen Urheberrechte unter Patentschutz gelangten.

166 Lusby (1885), Pat. Nr.: 323.349

167 Noyes (1897), Pat. Nr.: 582.794

168 Dühring & Krämer (1897), Pat. Nr.: 100.249
Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß sich der Patentanspruch für diese Maschine primär auf den Mechanismus zur Drehbewegung des Matrizentisches bezog. In der Fachpresse ist diese Maschine nie besprochen worden.

169 Itallie, v., J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1959), S. 724-725

170 Franke (1909), Bd 1, S. 133f.

171 McFerran (1874), Pat. Nr.: 152.666
McFerran verwies darauf, daß bei derartigen Maschinen (rotierender Formentisch) bereits zahlreiche Vorschläge zum Ausstoßen des Komprimates aus der Matrize gemacht worden seien, so daß er es sich ersparte darauf einzugehen. Daraus kann geschlossen werden, daß McFerran entsprechende Maschinen auch aus der Ziegel- und Brikettindustrie bekannt gewesen sein mußten.

172 Gill (1881), Pat. Nr.: 251.678

173 Noyes (1896), Pat. Nr.: 568.488

174 Schering-Kahlbaum (1930), Pat. Nr.: 564.240

175 Yeadon (1881), Pat. Nr.: 17.793

176 Die erste Revolverpresse mit um eine waagerechte Achse in senkrechter Ebene drehbar gelagertem Formtisch ist von R. Middleton, Leeds, erfunden worden. Nachdem die Firma Yeadon & Co., Leeds, diverse Verbesserungen und Änderungen an dem Grundmodell durchgeführt hatte, führte sie die neue Presse als Yeadon-Presse 1877 in England, später auch in anderen Ländern ein. Um 1895/96 standen allein in England 50 Yeadon-Pressen. Um die Jahrhundertwende waren sie in mehr als 90 Ausführungen nicht nur in Europa, sondern auch in Übersee in Dienst. Von massiver Bauweise übten die Maschinen beim Pressen einen bedeutenden Druck aus, der dem Preßgut von zwei Seiten mitgeteilt wurde. Infolgedessen sowie der vollkommenen Trocknung und Erhitzung der Kohlen erhielten die Briketts eine außergewöhnliche Festigkeit. Der Einsatz von Bindemitteln (Pech)

konnte bei 6 - 8 % gehalten werden. Ihre Leistungsfähigkeit lag für 5 kg Briketts bei 1000 Briketts pro Stunde. Je nach Zielsetzung, zum Beispiel Komprimieren von Eisenerzbriketts für Verhüttungszwecke, wurden auch Spezial-Typen gebaut (Yeadon-Busse). Vgl. hierzu:
Franke (1909), Bd 1, S. 158ff.; Preissig (1887), S. 134ff.

177 Weichherz u. Schröder (1930), S. 33-46

178 Allemand u. Fleury (1879), Pat. Nr.: 7.238
Die Erfinder erhoben nicht ausdrücklich Patentanspruch auf ihr Prinzip der Preßkrafterzeugung vermittels Druckwalzen, sondern lediglich auf die Anwendung eines ununterbrochen im Kreise sich bewegenden Rades. Im Vordergrund ihrer erfinderischen Leistung stand also die Drehbewegung des Pressentisches.

179 Kaufholz (1898), Pat. Nr.: 607.856

180 Kilian (1900), Pat. Nr.: 120.903
Die Presse diente zur Herstellung von Briketts, konnte aber nach entsprechender Abänderung zu anderen, ähnlichen Zwecken benutzt werden, sofern es sich um das Zusammenpressen pulverförmigen Materials handelte.

181 In dem zugehörigen Zusatzpatent (vgl. folgenden Hinweis) räumte Kilian ein, daß es für Brikettpressen dieser Bauart ausreiche, den Oberstempel bzw. dessen Druckwalzenrolle so auszulegen, daß sie lediglich als Widerlager für den Unterstempel dienten.

182 Kilian (1900), Pat. Nr.: 126.493
Heute hat es sich als praktikabele Vorgehensweise bewährt, vor der Hauptpreßphase eine Vorpressung zu schalten. Die Installation einer Vorpreßstation hängt jedoch einerseits von der Bauweise der Maschine und ihrer Größe, andererseits von ihrem vorgesehenen Einsatzzweck ab. Kleinere Maschinen sowie Rundläufer für z.B. Bouillonwürfel benötigen normalerweise keine Vorpreßstation.

183 Weichherz u. Schröder (1930), S. 56f.

184 Kilian, Prospekt (um 1915)
Deutlich sind in der Abbildung die oberen Druckwalzen zu erkennen.

185 n.n., Chemist and Druggist (1963), S. 399-400
Von ähnlicher Bauweise war die "English Continuous Rotary Tablet Machine" aus dem Jahre 1909, die ebenfalls mit konischen Druckwalzen arbeitete. Im Unterschied zum Modell von Allen & Hanbury verfügte sie über ein Druckwal-

zenpaar. Vgl. hierzu:
Foote (1916), S. 45f.

186 Foote (1916), S. 41
Im Gegensatz zum Referat der Ausführungen von C. Gunn, das unter dem vorstehenden Hinweis zitiert ist, besaß die Maschine von Allen & Hanbury zur Preßkrafterzeugung kein Druckwalzenpaar.

187 Kilian (1904), Pat. Nr.: 160.550

188 n.n., Pharmaz. Ztg. (1904), S. 785

189 Kilian (1904), Pat. Nr.: 165.401
Eine Abbildung der Vorder- und Rückansicht einer Maschine mit der beschriebenen Neuerung zeigt Arends (1921), unter Fig. 23 und 24, S. 22ff.

190 Kilian (1919), Pat. Nr.: 328.850
Seine berühmte Maschine mit der Bezeichnung "Heinzelmännchen" litt beispielsweise unter einer unvermeidlichen Abnutzung der oberen Zwangsführung.

191 Arends (1921), S. 18-20

192 Kilian, Prospekt (um 1910)

193 Kilian, Angebotsschreiben an Bayer, Leverkusen (1911)

194 Dieses Modell wurde dem Typ "Größe I" wegen seiner kräftigeren Ausführung vorgezogen.

195 Weichherz u. Schröder (1930), S. 56
Zur Herstellung von noch größeren Tabletten kamen die Maschinen I S B (38 mm Durchmesser) bzw. die II S (170 mm Durchmesser) in Betracht.

196 Kilian, Prospekt (um 1910)
Als Verwendungszweck der Original-Doppelpresser, Größe II, waren angegeben: Herstellung von Kakao-, Schokolade-, Milchschokolade-Tabletten und Portionswürfel, Kaffee-Tabletten, Suppen- und Gemüse-Tabletten und -Tafeln; Salz- und Salmiak-Briketts, Holzkohlen- und Glühstoff-Zylinder und -Briketts, Farben-Tabletten, Schminke-Tabletten, Ultramarin-Würfel, -Zylinder und -Tabletten usw., usw. (vgl. auch Tabelle 1).

197 Arends u. Arends (1938), S. 48ff.
Maschinen dieses Typs gehörten zu den ersten, die Kilian in der Wiederaufbauphase nach Neugründung der Firma in Köln, zum Teil basierend auf dem Erinnerungsvermögen älterer Mitarbeiter, zu bauen begonnen hatte. Die zitier-

ten Angaben sind einem Prospekt aus dieser Zeit entnommen.

198 Arends u. Arends (1938), S. 45f.
Die Firma Kilian selbst verfügt über keinerlei Aufzeichnungen oder Dokumentationsmaterial, da durch Kriegseinwirkung im zweiten Weltkrieg vorhandene Unterlagen vollständig vernichtet worden sind. Anhand eines für den franz. Export bestimmten Prospektes aus den 60er Jahren sowie aufgrund einer persönlichen Mitteilung der Firma Kilian kann jedoch vermutet werden, daß es sich bei der von den Autoren beschriebenen Maschine um einen Vorläufer der späteren Modelle DPID bzw. DPID/B gehandelt hatte.

199 Die Stempel waren an Stempelschäften befestigt, welche durch eine unterhalb der Matrizenplatte angeordnete Kurvenscheibe zwangsmäßig gehoben bzw. gesenkt wurden, eine Vorrichtung, auf die Kilian ein entsprechendes Patent besaß (Pat. Nr.: 328.850).

200 Colton Co. (1945), S. 14
Die Fülltrichter waren ohne Rührwerk ausgerüstet. Das kleinere Modell No. 2 wies bei gleicher Stempelzahl, jedoch kleinerem Füllvolumen und höherer Drehtischgeschwindigkeit eine Kapazität von 27.000 Tabletten pro Stunde auf. Außerdem war eine größere Version, die aber in der Regel nicht für pharmazeutische Zwecke eingesetzt wurde, unter der Typenbezeichnung No. 5 im Handel.

201 Die Wirkung des Sicherheitsgewichtes kann mit der eines Puffers verglichen werden.

202 Weichherz u. Schröder (1930), S. 58f.
Die hohe Leistung der "BB" und "DD" Maschinen konnte durch Arrangement je zweier Füll- und Preßstellen erreicht werden.

203 Stokes, Prospekt (um 1945), S. 28-34

204 Horn (1930), Pat. Nr.: 574.909

205 Kilian, pers. Mitteilung (1984)

206 Colton Co., Prospekt (1958)

207 Fette, Prospekt (um 1950)

208 Knickerbocker (1890), Pat. Nr.: 56.914

209 Hennig & Martin (1930), Pat. Nr.: 158.023
Eine entsprechende Maschine ist bei Arends u. Arends (1938), S. 47f. abgebildet. Der beschriebene Effekt war

allerdings schon bei Ziegelstein-Trockenpressen vom Typ der Anlage, die C. Whittacker & Co. um 1890 baute, längst verwirklicht.

210 Gaillard (1920), Pat. Nr.: 365.937

211 Fickelscheer u. Reuse (1902), Pat. Nr.: 138.688
Die Maschine war vorgesehen zur Komprimierung von Kohle, Asphalt, Ton, Konserven und dergl.

212 Gercke (1877), Pat. Nr.: 5.006

213 Jones u. Jones (1882), Pat. Nr.: 256.573

214 Münzer u. Moeller (1878), Pat. Nr.: 4.584

215 Brogneaux u. Steven (1899), Pat. Nr.: 114.605

216 Courtoy (1936), Pat. Nr.: 677.620

217 Kerl (1907), S. 541
Kerl gibt weder die genaue Bezeichnung, noch den Namen des Konstrukteurs oder den ersten Standort dieser Maschine an.

218 Kilian (1916), Pat. Nr.: 306.876

219 Kilian (1919), Pat. Nr.: 356.208

220 Kilian (1921), Pat. Nr.: 356.874

221 Kilian (1921), Pat. Nr.: 357.925

222 Kilian (1921), Pat. Nr.: 359.939

223 Kilian, pers. Mitteilung (1984)
Das Prinzip der horizontalen Rotationsachse ist heute wieder im Gespräch.

224 Wertecker (1921), Pat. Nr.: 359.941

225 Carter (1878), Pat. Nr.: 207.013
McFerran hatte denselben Gedanken in seiner Patentschrift 1874 zwar schon angesprochen, darauf jedoch keinen Patentanspruch erhoben.

226 Noyes (1896), Pat. Nr.: 568.488

227 Noyes (1897), Pat. Nr.: 582.794

228 Tietz & Co. (1914), Pat. Nr.: 287.776

Anmerkungen zu Kapitel 4

229 Stokes (1917), Pat. Nr.: 1.248.571

230 Kilian (1908), Pat. Nr.: 204.824

231 Kilian (1935), Pat. Nr.: 648.412

232 Mitchell, Manufact. Chem. (1955), S. 109-111

233 Cooper u. Pasquale, Pharmaceut. Journ. (1958), S. 397-399
Beispielsweise die Manesty "DryCota" basierte auf den "D 3"-Typen dieser Firma, der Kilian "Prescoter" (diese Maschine kam unter Verwendung vorgepreßter Kerne mit einer Einfach-Maschine aus) auf dem Modell "Eifel", der Stokes "Press-Coater" auf modifizierten "BB 2"-Typen.

234 Wagner, Pharmazeut. Industrie (1962), S. 417-422
Horn bot eine Zweischicht- (Typ "B 2 M") und seit 1952 eine Dreischicht-Tablettenpresse an (Typ "D S R M") an. Ebenfalls eine Dreischichttablettenpresse hatte die Firma W. Fette (Perfecta II/35) im Programm.

235 Sharp & Dohme (1951), Pat. Nr.: 918.374

Anmerkungen zu Kapitel 5

1 Stader (1931), S. 5

2 Kämpf, Pharmaceut. acta Helvet. (1935), S. 195-211
Unberücksichtigt blieben die Veröffentlichungen über Tablettenmaschinen.

3 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820

4 Geissler u. Moeller (1887), Bd 3. S. 234
Gegenüber der Pille sollte die Tablette, da unnötige und ungeeignete Zusätze zu vermeiden waren, nach den Vorstellungen Brockedons darüberhinaus den Vorteil aufweisen, den eingearbeiteten Wirkstoff sicher bioverfügbar zu machen.

5 n.n., Pharmaz. Ztg. (1895), S. 885

6 Seel u. Friederich, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1911), S. 991-998

7 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820
Kebler veröffentlichte seine Studienergebnisse bereits 1913 anläßlich eines Vortrags vor der Amerikanischen

Gesellschaft für Pharmazie in Nashville.

8 Liebreich, Therap. Mhefte (1898), S. 476-477

9 Dieterich, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1890), S. 175-177

10 List u. Hörhammer (1971), Bd 7, Teil A, S. 708

11 Schroff, Pharmaz. Ztg. (1933), S. 471-473
Da es eine einheitliche Empfehlung zur Tablettierung nicht gibt, eine Erkenntnis, die mit zum frühesten Wissensstand in der Tablettierung zählt, soll und kann im folgenden keine "Geschichte der Entwicklung von Tablettenrezepturen" formuliert werden, so daß die Darstellung sich auf die grundlegenden Rezepturprinzipien beschränken muß.

12 Brockedon (1844), Pat. Nr. 9977

13 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820 - 848

14 ebenda

15 Valentin (1950), S. 61 - 83

16 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 273
Verwendung von Kochsalz als Füllstoff von Tabletten zum Auflösen für die parenterale Applikation.

17 Wood (1906), S. 38ff.

18 Sucker (1978), S. 376f.

19 Rosenthal, Berl. klin. Wschr. (1874), S. 417-419

20 Burroughs (1877), S. 2

21 n.n., Pharmaz. Ztg. (1896), S. 164

22 n.n., Pharmaz. Ztg. (1896), S. 149

23 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1906), S. 647

24 Rehm, Pharmaz. Ztg. (1914), S. 362f.

25 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 218
Referat nach einer Veröffentlichung von R. Blaschnek in: Pharm. Post (1909), S. 169.

26 Sucker (1978), S. 375ff.

27 Wood (1906), S. 24ff.

28 Jicinsky, Dingler's Polyt. Journ. (1870), S. 41-49
Einsatz von Bindemitteln bei sonst nicht komprimierfähiger Staubkohle.

29 Preissig (1887), S. 7

30 Liebig, Brief (1865)
Es erscheint als selbstverständlich, daß in einer Zeit, als der Tabletteur bei der Herstellung von Komprimaten allein auf seine Muskelkraft angewiesen war, Versuche unternommen wurden, die Festigkeit von Tabletten dadurch zu erhöhen, daß der Preßmasse Substanzen zugemischt wurden, von denen, möglicherweise durch Experimente, bekannt war, daß sie sich zu bruchfesten Komprimaten verdichten ließen, ohne extrem hohe Preßkraft aufwenden zu müssen.

31 Peyer (1931), S. 966f.

32 Runne, Arch. Pharmazie (1931), S. 341-355

33 Dieterich, Pharmaz. Ztg. (1890), S. 400

34 Stepke, Diss. (1957)

35 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820-848

36 ebenda

37 Beringer, Pharmaceut. J. (1908), S. 276f.
Als Erklärung für dieses Phänomen fand Beringer, daß die gut löslichen Partikel zuerst angelöst werden, dadurch der Zusammenhalt mit den weniger gut löslichen abgebaut wird und bei Zerfall des Komprimates schließlich das Lösungsmittel alle Partikel über deren gesamten Oberfläche angreifen kann.

38 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820-848

39 Dunton (1875), Pat. Nr. 168.240, zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 820-848

40 Utz, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1900), S. 564-569

41 Utz (1901), S. 41ff.
Die Kenntnisse, die Utz veröffentlichte, waren letztlich Folge des starken Interesses militärischer Kreise an der Tablette.

42 Wood (1906)
Die Zusammenstellung Woods basiert auf etwa 40 Jahren Erfahrung amerikanischer Tablettenhersteller (Dunton, Wyeth, Abott, Burroughs und Wellcome etc.) in der Tablet-

tierung.

43 Weichherz u. Schröder (1930), S. 33-77

44 Auf die spezielle Problematik der Löslichkeit und Bestimmung der Keimfreiheit von Tabletten für parenterale Applikationszwecke soll in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden.

45 Dieterich (1894), S. 527
Die von Brockedon vorgegebene Charakteristik der Tablette wird in den Abhandlungen der Handbücher über die Tablette als wichtigste Eigenschaft überhaupt bezeichnet. In diesen Anforderungen unterscheiden sich Tabletten entscheidend von ihrem analogen Komprimat "Brikett". Zwar sollen beide eine gewisse Transportstabilität aufweisen, während jedoch die Tablette nach Applikation desaggregieren soll, wird vom Brikett Formbeständigkeit auch in der Glut verlangt.

46 Die Berechtigung zu dieser Annahme kann davon abgeleitet werden, daß die Entwicklungsbemühungen unter anderem auf festere Preßlinge abzielten.

47 Burroughs (1877), S. 10ff.
Die Ergebnisse, die Burroughs in verdünnter Schwefelsäure gewonnen hatte, lagen um den Faktor 10 höher. Interessant an seiner Auswahl an Tabletten, daß um diese Zeit offensichtlich Chinin-Tabletten eine bemerkenswerte Rolle gespielt haben.
Generell bestand Interesse an der Analytik arzneilicher Komprimate schon sehr früh, wie dem Brief Liebigs aus dem Jahre 1865 zu entnehmen ist (vgl. Hinweis Nr. 30).

48 Die Vichy-Pastillen boten sich an, weil sie reichlich Traganth enthielten.

49 Schneider, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 244f.
Die Untersuchungsmuster waren von R.H. Paulcke, Leipzig, zur Verfügung gestellt worden, der auch eine Reise- und Taschenapotheke, ausgestattet mit Tabletten, anbot, eine Idee, die nach der Jahrhundertwende Burroughs Wellcome & Co. professionell für ihre Marketingstrategie einsetzten.

50 Schneider, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 319f.

51 Arnold, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte (1890), S. 94

52 Dieterich, Pharmaz. Ztg. (1890), S. 400

53 Die Notwendigkeit der Prüfung fremdhergestellter Tabletten wird von mehreren Seiten gefordert, vgl. hierzu:

Goldmann, Pharmaz. Ztg. (1891), S. 706f.
Insbesondere konnte als Ursache für unlösliche Tabletten der Zusatz von Traganth verantwortlich gemacht werden.

54 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1892), S. 96ff.

55 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1892), S. 384

56 Goldmann, Pharmaz. Ztg. (1891), S. 706f.

57 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1897), S. 700

58 n.n., Pharmaz. Ztg. (1909), S. 178

59 Noch 1911 ermunterte Penschuck die Apothekerschaft, Tabletten selbst herzustellen mit dem Argument, es sei auf diese Weise leichter möglich, die Tabletten lockerer zu verpressen, weil sie ja in der eigenen Apotheke keiner größeren Transportbelastung ausgesetzt seien. In der Regel konnte der Apotheker allerdings auch keine Tabletten höherer Festigkeit herstellen, da ihm entweder nur Handtablettiergeräte oder leistungsärmere automatische Kleingeräte zur Verfügung standen, die keine bedeutenden Preßkräfte entfalten konnten.

60 Penschuck, Pharmaz. Ztg. (1911), S. 679
Die Untersuchung gibt keine Auskunft über das Alter der geprüften Tabletten, so daß Nachhärteeffekte im wesentlichen unerkannt bleiben mußten.

61 Zimmermann, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1923), S. 457
Beispielsweise zeigten Tablettae dimethylaminophenazoni nach 22 h noch einen unzerfallenen Kern, während Pyramidontabletten innnerhalb 1 min. zerfallen waren.

62 Seel u. Friederich, Med. Klin. (1911), S. 889
Diese Zitatstelle gibt im übrigen einen Hinweis auf die vermutlich schon ältere Gepflogenheit, die Komprimate mittels Verwendung gravierter Stempel eindeutig zu kennzeichnen, eine Praxis, die für Briketts schon vor der Jahrhundertwende zum Standard gehörte (z.B. Union-Briketts).

63 Utz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1920), S. 349-353
Utz wies auch darauf hin, daß zu weiche Preßlinge ebenso unerwünscht waren, weil diese mechanischen Belastungen in keiner Weise gewachsen waren, starken Abrieb zeigten, zerbröckelten und damit die ursprüngliche Dosierungsvorgabe nicht mehr gegeben war.

64 Graf, Pharmaz. Ztg. (1929), S. 1066

65 Peyer (1931), S. 966f.

66 Trunkel, Pharmaz. Ztg. (1931), S. 567f.

67 Schneider, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 244f.

68 Schneider, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1881), S. 319f.

69 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1892), S. 384

70 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 948f.
Den Angaben liegen Analysendaten von E.J. Parry und P.A. Estcourt aus dem Jahre 1894 zugrunde.

71 Dreser, Therap. Mhefte (1902), S. 415-418
Um das Ansehen der Tabloids von Burroughs Wellcome & Co. zu wahren, hatte Liebreich schon 1898 Untersuchungen zur Gewichtskonstanz und Dosiergenauigkeit durchgeführt und veröffentlicht. Vgl. hierzu:
Liebreich, Ther. Monatsh. (1898), S. 476-477).

72 n.n., Pharmaz. Ztg. (1905), S. 561
Von der Tatsache, daß einer Gehaltsbestimmung von Na-Salizylattabletten zufolge bis zu 15 % weniger Wirkstoff, stattdessen mehr Talkum gefunden wurde, oder der Gehalt an Morphin in Tabletten erheblich schwankte, wurde der Appell abgeleitet, sich nicht von der äußeren Form der Tablette "über alles andere hinwegtäuschen zu lassen".

73 Seel u. Friederich, Med. Klin. (1911), S. 886-889, 927-929

74 Seel u. Friederich, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1911), S. 991-998, 1055-1062, 1087-1091, 1115-1121

75 Penschuck, Pharmaz. Ztg. (1911), S. 679

76 Frerichs, Apoth.-Ztg. (1908), S. 521-522, 622-623
Aufgrund der Analysenergebnisse (Gewichts- und Gehaltsschwankungen) wird das "Chemische Institut Dr. A. Horowitz" als unseriös erkannt; sein Erzeugnis "Pyrenol" in Tablettenform gerät zum Skandal in der pharmazeutischen Fachwelt.

77 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 950-955

78 Liebreich, Therap. Mhefte (1898), S. 476-477
Untersuchungsgegenstand waren Kaliumjodid-, Arsenoxid-, Kupfersulfat-, Morphinhydrochlorid-, Strychninnitrat- und Quecksilberchlorid-Tabletten.

79 Parry u. Estcourt, Pharmaceut. J. (1894), S. 592-593,

zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 955
Untersuchungsgegenstand waren Ammoniumchlorid-, Antipyrin-, Chininsulfat-, Saccharin- und Sulphonal-Tabletten.

80 Puckner u. Clark, J. Amer. Med. Ass. (1908), S. 331f., zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 1062f.

81 Puckner u. Hilpert, J. Amer. Med. Ass. (1910), S. 2168f., zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 1062f.

82 Puckner u. Hilpert, J. Amer. Med. Ass. (1911), S. 1344f., zitiert nach: Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 1062f.

83 Seel u. Friederich, Med. Klin. (1911), S. 886-889

84 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 1063-1073
Bemerkenswert ist, daß die Produkte derjenigen Hersteller, die über eine In-Prozess- und Qualitätsendkontrolle verfügten, bezüglich gewichtsmäßiger oder chemisch-analytischer Prüfung die besten Resultate lieferten. Ihre Daten lagen immer innerhalb der als vernünftig und realistisch anerkannten Grenzwerte: das waren, bevor Tablettengewichtsklassen definiert waren, + 5% Abweichung vom Durchschnittsgewicht und ± 10 % vom deklarierten Gehalt.

85 Sandell (1966), S. 318

86 Schmidt, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1909), S. 710-713
Es stellte sich heraus, daß die Tabletten nicht steril waren, im Felde nicht sterilisiert werden konnten und überdies Suprarenin den Sterilisierungsbedingungen thermisch nicht standhielt.

87 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1914), S. 734

88 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 1062
Diese Gepflogenheit kann als Vorläufer der heutigen Angaben zur Haltbarkeit angesehen werden.

Anmerkungen zu Kapitel 6

1 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 824
So ersuchte beispielsweise ein Flottillenadmiral, der in London Brockedons Erzeugnisse kennengelernt hatte, in New York den Drogengroßhändler E. Milhau, ihm diese Arznei-

form zu beschaffen, da er beabsichtigte, sie auf seiner nächsten Japanreise mitzuführen.

2 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 825

3 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 826
Aus alten Rechnungen dieser Zeit kann geschlossen werden, daß ein Teil von Duntons Erzeugnissen an die amerikanische Regierung verkauft worden ist, möglicherweise zur Versorgung der "Yankees" im Nordamerikanischen Bürgerkrieg sowie im Sezessionskrieg (1861-1865).

4 Wyeth Laboratories (1984), S. 2

5 Itallie, v., J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1959), S. 724-725
Daß die Anfänge der industriellen Tablettenproduktion in Amerika in Philadelphia anzusiedeln sind, findet ihre Erklärung darin, daß diese Stadt seit Beginn des 19. Jahrhunderts das erste medizinisch-pharmazeutische Zentrum in den Vereinigten Staaten gewesen ist. Philadelphia besaß 1751 das erste Krankenhaus Amerikas. Vgl. hierzu: Mahoney (1961).

6 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 830

7 Mahoney (1961), S. 82ff., 154ff., 172ff.

8 Kebler, J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1914), S. 825

9 Martius, Chem. Industrie (1909), S. 33

10 Wood (1906), S. 11
In dieser Zeit existierte das alte Brockedonsche Unternehmen bereits nicht mehr. Die Rechte an Brockedons Tablettenproduktion sind 1871 an F. Newberry & Sons, London, verkauft worden.

11 Matthews (1962), S. 229
Neben Newberry & Sons ist die Firma Thomas Kerfoot & Co. Lim., Ashtonunder-Lyne, zu nennen, die Tabletten gegen Ende der 60er Jahre in ihr Produktionsprogramm aufgenommen hatte.

12 Mahoney (1961), S. 122

13 Macdonald (1980), S. 12ff., 41ff.

14 Burroughs Wellcome & Co., (1913), S. 78-79

15 Burroughs Wellcome & Co., (1913), S. 194-228

16 n.n., Pharmaz. Ztg. (1888), S. 656

17 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1896), S. 719-720
Die Tabloid-Produkte, vertreten durch Linkenheil & Co., dominierten auf den pharmazeutischen Austellungen dieser Zeit und imponierten durch ein hohes Maß an Qualität.

18 n.n., Münch. med. Wschr. (1896), S. 668
Burroughs Wellcome & Co. ließ ankündigen, daß ab Herbst 1896 die Tabloids für den deutschen Export nach deutschem metrischen System dosiert würden.

19 Linkenheil, Pharmaz. Ztg. (1898), S. 537

20 Liebreich, Therap. Mhefte (1898), S. 476-477

21 Buroughs Wellcome & Co., (1913), S. 10-15
Burroughs und Wellcome legten großen Wert darauf, daß ihr Warenzeichen Tabloid weder mißbräuchlich verwendet wurde, noch die Berechtigung, diesen Begriff als Warenzeichen benutzen zu können, in Frage gestellt wurde und trug entsprechende Streitigkeiten jeweils vor Gericht aus. Vgl. hierzu:
n.n., Pharmaz. Ztg. (1903), S. 1019-1020

22 n.n., Pharmaz. Ztg. (1884), S. 870
Dem Arzt standen um 1884 Anwendungsformen zur Verfügung, die mit den heutigen Fertigspritzen vergleichbar waren: eine Kombination zwischen Tablettenbehälter zur Aufnahme von sogenannten hypodermatischen Tabletten und Injektionsapparat. Hypodermatische Tabletten waren rückstandsfrei lösungsfähige Komprimate zur Bereitung von Injektionslösungen.

23 n.n., Pharmaz. Ztg. (1896), S. 251f.

24 n.n., Pharmaz. Ztg. (1896), S. 836
Das Interesse an Schilddrüsentrockenpräparaten war derart angeregt, daß begonnen wurde, nach dem wirksamen Prinzip zu forschen. Die Isolierung eines gut charakterisierten jodhaltigen Körpers aus der Schilddrüse gelang E. Baumann als erstem.

25 Landau, Berl. klin. Wschr. (1898), S. 557-558
Bezüglich der biographischen Angaben zu Freund vgl. Simmer, H.H.: Organotherapie mit Ovarialpräparaten in der Mitte der neunziger Jahre des 19. Jahrhunderts - Medizinische und pharmazeutische Probleme, in Hickel, E. und G. Schröder (Hrgb.): Neue Beiträge zur Arzneimittelgeschichte. Festschrift für Wolfgang Schneider zum 70. Geburtstag, S. 257 (Stuttgart 1982).

26 Mainzer, Dtsch. med. Wschr. (1896), S. 393-396
Die Bezeichnung "Oophorin" hatte Freund sich am 20. 5.

1896 warenzeichenrechtlich schützen lassen, neun Tage später auch die Bezeichnung "Ovariin", obwohl beispielsweise Merck, aber auch andere Firmen, diese Namen im Sinne wissenschaftlicher Bezeichnungen schon seit längerer Zeit (1895) benutzten.

27 Simmer (1982), S. 237-243

28 Mond, Münch. med. Wschr. (1896), S. 837-841
Bereits seit Sommer 1895 sind Organtrockenpräparate aus tierischen Eierstöcken von der Firma Merck unter der Bezeichnung "Ovariin" als Tabletten in der Kgl. Frauenklinik Kiel eingesetzt worden.

29 Simmer (1982), S. 242 f.

30 n.n., Pharmaz. Ztg. (1889), S. 638
Entsprechende Produkte bot die Firma A. Weber, Magdeburg, seit 1889 auch der Zivilbevölkerung an. Die in Stanniolhüllen verpackten Teewürfel behielten Aroma und Geschmack über längere Zeit.

31 n.n., Pharmaz. Ztg. (1897), S. 795

32 n.n., Pharmaz. Ztg. (1911), S. 931
Kilians Maschine war zwar mit einer automatischen Bedrukkungsvorrichtung ausgerüstet, da jedoch die Tabletten nicht staubfrei waren, versagte diese Art der maschinellen Kennzeichnung, so daß jede Tablette ihre Inhaltsangabe von Hand aufgestempelt bekam.

33 Utz, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1900), S. 564-569

34 Seel u. Friederich, Med. Klin. (1911), S. 927-929
Es kann insgesamt festgestellt werden, daß die pharmazeutisch-technologische Erfahrung beim Tablettieren den militärischen Bereich als Empfehlung für die zivile Tablettenproduktion verlassen hat.

35 1897 Besetzung von Tsingtao, 1900 Boxeraufstand und Strafexpedition unter Graf Waldersee.

36 1889-1906 Abwehr der Herero- und Hottentottenaufstände.

37 Seel, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1906), S. 897

38 Mönch (1981), S. 158
Die Friedens-Sanitätsordnung von 1891 löste das Friedens-Lazarettreglement vom 6.7.1852 ab.

39 Villaret u. Paalzow (1909), S. 374-377
Darüberhinaus wurden Angaben zu Bruchfestigkeit, Zerfall-

barkeit, Größe, farblichen Unterscheidungsmerkmalen und Verpackung gemacht.

40 Devin (1920), S. 17

41 Sanitätsbericht über das deutsche Heer (1935), Bd. 1, S. 69
Die Angaben beziehen sich auf die Ausrüstung des Sanitätskastens, der auf Truppenfahrzeugen befördert wurde und als Muster 1916 am 22.2.1917 den in der Kriegssanitätsordnung, Anlage Zif. 267 und Anlage XII A Nr. 48 näher beschriebenen Sanitätskasten ablöste. Die Sanitätstasche, Krankentragetasche, der Sanitätstornister, die Sanitätspacktasche, der Verbandkasten und die Feldarzttasche enthielten jeweils nur eine je nach Zweckbestimmung engere Auswahl an diesen Tabletten.

42 Als Folge des Krieges entwickelten sich eine Reihe besonderer Produkte in Tablettenform, die als "Kriegsspezialitäten" bezeichnet wurden und als Nahrungs-, Genuß- und Erfrischungsmittel für die Soldaten im Felde bestimmt waren. Zu den bekanntesten gehörten Kaffee-, Kakao-, Teetabletten, Cola-, Lecithin-, Hämoglobinpräparate und die "Soldatentabletten" (Kakao, Cola, Guarana). Vgl. hierzu: n.n., Pharmaz. Ztg. (1915), S. 47.

43 Devin (1920), S. 92 f.
Der Einsatz gravierter Stempel war im zivilen Bereich seit längerem schon üblich.

44 n.n., Pharmaz. Ztg. (1897), S. 594-596

45 ebenda

46 Martius, Chem. Industrie (1909), S. 33-38
Eine einheitliches Arzneimittelgesetzt heutigen Verständnisses existierte vor 1900 nicht. Die einzige Möglichkeit, den Verkehr mit ausländischen Tablettenfabrikaten wirksam zu unterbinden, bestand in einer Handlungseinschränkung des Apothekers über die landesrechtlichen Apothekenbetriebsordnungen. Vgl. hierzu:
Kaiserliche Verordnung betreffend den Verkehr mit Arzneimitteln vom 22.10.1901 (RGBl. S. 380), in Kloesel u. Cyran (1961), S. 306 ff.

47 n.n., Pharmaz. Ztg. (1898), S. 937 f.

48 n.n., Pharmaz. Ztg. (1911), S. 965 ff.

49 n.n., Pharmaz. Ztg. (1898), S. 937 f.

50 In diesem Streit engagierten sich z.B. die Berliner Kli-

nische Wochenschrift, die Deutsche Medizinische Wochenschrift oder die Münchener Medizinische Wochenschrift sowie die Berliner Ärztlichen Standesvereine und der Verein für Innere Medizin.

51 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 580

52 n.n., Pharmaz. Ztg. (1911), S. 965 ff.

53 n.n., Pharmaz. Ztg. (1900), S. 212-218

54 n.n., Pharmaz. Ztg.(1911), S. 966

55 ebenda

56 Martius, Chem. Industrie (1909), S. 33-38

57 n.n., Pharmaz. Ztg. (1911), S. 967

58 Froelich (1924), Bd 1, S. 34 ff.

59 Harnack, Therap. Mhefte (1907), S. 499-502

60 Liebreich, Therap. Mhefte (1898), S. 476-477

61 n.n., Pharmaz. Ztg. (1897), S. 594-596
Daß Ärzte bereits vor dem Beginn der Diskussion um die gesetzgeberischen einschränkenden Maßnahmen gegenüber den erfolgreichen industriell gefertigten Tabletten zu deren intensiven Verordnern zählten, wird dadurch verständlich.

62 n.n., Pharmaz. Ztg. (1898), S. 220

63 ebenda;
offensichtlich hatten die Tabletten in der Ärzteschaft einen starken Fürsprecher gefunden.

64 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 139-140

65 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 183-184

66 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 166

67 Die Auflage, Galenika in Apotheken zu bereiten, hatte in Preußen zwar noch bis 1862 bestanden, mit der Befreiung von dieser Regelung hat jedoch die Mehrzahl der Apotheker davon Gebrauch gemacht, Galenika von einem Großhersteller zu beziehen. Die Qualität der Galenika konnte durch Herstellung im Großen vielfach verbessert werden. Schon damals gab es Stimmen in der Apothekerschaft, die hierdurch eine Verödung der wissenschaftlichen und praktischen Tätigkeit des Apothekers befürchteten. Diese Wende trat je-

doch nicht ein, stattdessen wurden die Apotheker immer mehr analytisch gefordert.

68 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 310 f.

69 Harnack, Therap. Mhefte (1907), S. 635-638
Als Mißstände wurden u. a. auch in der Ärzteschaft angesehen, daß die materiellen Verluste der Apotheker durch die preiswerte Tablette der Industrie nicht mit verringertem Arbeitsaufwand ausgeglichen wurde, sondern vielmehr durch umfangreicheren analytischen Aufwand die Verdienstspanne der Apotheker gemindert wurde. Darüberhinaus wurde mißbilligend verfolgt, daß von der Industrie ein und dieselbe Substanz einerseits unter geschütztem Warenzeichen, andererseits als Generic angeboten wurde.

70 Schneider (1963), o.S.

71 n.n., Pharmaz. Ztg. (1899), S. 310-311

72 n.n., Pharmaz. Ztg. (1897), S. 594-596
Die Tatsache, daß Burroughs Wellcome & Co. in einem Apotheker einen Vertriebspartner gefunden hatten, belegt plastisch, daß in der Apothekerschaft der industriell gefertigten Tablette gegenüber keine einheitliche Meinung bestand

73 Tschanter, Pharmaz. Ztg. (1898), S. 794

74 n.n., Apoth.-Ztg. (1910), S. 388-389

75 Huber, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1883), S. 496

76 n.n., Apoth.-Ztg. (1907), S. 883-885

77 n.n., Apoth.-Ztg. (1910), S. 416

78 n.n., Apoth.-Ztg. (1907), S. 885

79 n.n., Pharmaz. Ztg. (1911), S. 935-936

80 n.n., Apoth.-Ztg. (1907), S. 1133-1134

81 n.n., Apoth.-Ztg. (1909), S. 66-67

82 Rapp, Apoth.-Ztg. (1911), S. 209-210
Rapp war einer der bekanntesten deutschen Krankenhausapotheker. Er vertrat den Standpunkt, daß gerade die Tablettenherstellung ein für den Krankenhausapotheker typischer Aufgabenbereich sein sollte. Zu Rapp vgl.
Becker, H.: Zur Geschichte der Krankenhausapotheke im Königreich Bayern. Die Apotheke des Allgemeinen Kranken-

hauses München links der Isar (Münster 1977)

83 n.n., Pharmaz. Ztg. (1908), S. 447
Akzentuiert wurde hier allerdings weniger die Tatsache, daß alle möglichen arzneilich wirksamen Substanzen in Tablettenform angeboten wurden, sondern daß insbesondere gegen Fieber, Schmerzen und Schlaflosigkeit mit einem Male zahllose Präparate im Verkehr waren, deren sich alle Schichten der Bevölkerung eher unkontrolliert und unbesonnen bedienten.

84 n.n., Pharmaz. Ztg. (1898), S. 866

85 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1874), S. 600
In dieser Apotheke wurden Tabletten, produziert nach der Vorschrift von Rosenthal, vorrätig gehalten.

86 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 504

87 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1883), S. 243

88 ebenda

89 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1884), S. 208

90 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1888), S. 654

91 ebenda

92 Anzeige, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1894), o.S.

93 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1896), S. 538

94 Mainzer, Dtsch. med. Wschr. (1896), S. 393-396

95 Anzeige, Reichsmedizinalkalender 1898, zitiert nach:
n.n., Pharmaz. Ztg. (1898), S. 937-938

96 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1885), S. 826

97 n.n., Pharmaz. Ztg. (1900), S. 217-218
Diskutiert wurde die Tablettenverordnung vom 27.2.1900.

98 n.n., Pharmaz. Ztg. (1902), S. 257-258
Es wurde beispielsweise bezweifelt, inwieweit derartige Verordnungen überhaupt begründet sind. So sei einer Verwechselungsgefahr bei Tabletten genauso wenig vorzubeugen wie bei den zur Vorrätighaltung erlaubten Pulvern, Pillen, Granula oder Gelatinekapseln. Außerdem sei es unlogisch, einer Verwechselung dadurch vorbeugen zu wollen, daß man nur eine Sorte von Tabletten von der Apotheke ausschloß und die übrigen auf dem gewöhnlichen Handelswe-

ge bezogenen zur Lagerung zuließ.

99 Martius, Chem. Industrie (1909), S. 33-38

100 Sauter, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1880), S. 395-397

101 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505

102 Vershofen (1958), Bd 3, S. 98

103 Engelhard Arzneimittel (1972), S. 19

104 Urdang (1931), S. 40
Eines der frühen und auch heute noch bekannten Tablettenprodukte der Firma Dr. Kade waren die Sacharintabletten, die Fahlberg, List & Co. bei Kade in Lohn produzieren ließ.

105 Fahlberg, List & Co. (1893), S. 71 f.
Sacharin wurde 1885 auf der Internationalen Weltausstellung zu Antwerpen vorgestellt, aber noch nicht fabrikmäßig produziert, so daß das erste Auftreten von Saccharintabletten auf den Zeitraum von 1885-1893 zu datieren ist.

106 Anzeige, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1894), o.S.

107 Adrian (1962-1977), Bd 1, S. 21

108 Anzeige, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1897), o.S.

109 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1899), S. 690

110 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1899), S. 690

111 Urdang (1931), S. 34

112 Vershofen (1958), Bd 3, S. 40

113 Pers. Mittlg., Bayer (1985)
Bei dem befreundeten Apotheker in Elberfeld handelte es sich vermutlich um Richard Jacobi. Vgl. hierzu:
Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1888), S. 654.

114 Pers. Mittlg., Hoffmann-La Roche (1985)

115 Pers. Mittlg., Hoechst (1984)

116 Urdang (1931), S. 41

117 Seel, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1909), S. 893

118 n.n., Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1906), S. 378

119 Seel, Dtsch. mil.ärztl. Zschr. (1909), S. 886-907

120 Urdang (1931), S. 24

121 Anzeige, Pharmaz. Ztg. (1888), S. 654

122 Urdang (1931), S. 40

123 Fahlberg, List & Co. (1893), S. 71f.

124 Engelhard Arzneimittel (1972), S. 19

125 n.n., Pharmaz. Ztg. (1909), S. 693

126 Urdang (1931), S. 41

127 Braun, Tätigkeitsbericht (1914), S. 4

128 Anzeige, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1923), o.S.

129 n.n., Pharmaz. Ztg. (1909), S. 63

130 n.n., Pharmaz. Ztg. (1910), S. 485-486
Daß der Apotheker die industrielle Fertigung von Tabletten überwachen sollte, wurde im übrigen seitens der Industrie der Apothekerschaft im Zusammenhang mit der Diskussion um die Tablettenfrage als Lösungsvorschlag angeboten. Auf diesem Vorschlag beruht die Aufnahme des Herstellungsleiters mit pharmazeutischer Qualifikation zur Überwachung der Produktion in das 1. Arzneimittelgesetzt von 1961.

131 n.n., Apoth.-Ztg. (1909), S. 268-270

132 Martius, Chem. Industrie (1909), S. 33-38

133 ebenda

134 Merck, Buchhaltungsjournal (1890)
Es handelte sich vermutlich um ein Handgerät.

135 Merck, Buchhaltungsjournal (1894)

136 Adrian (1962-1977), Bd 1, S. 21

137 Adrian (1962-1977), Bd 3, Anlage N 10,0
Die Äußerung kann auf das Jahr 1897 datiert werden.

138 Merck, Buchhaltungsjournal (1898)
Die Komprimiermaschine Modell I wurde mit graviertem Preßwerkzeug geliefert, so daß davon ausgegangen werden kann, daß bereits vor der Jahrhundertwende Komprimate

verfügbar waren, denen Angaben eingeprägt waren.

139 Adrian (1962-1977), Bd 1, S. 21

140 Adrian (1962-1977), Bd 4, S. 160

141 Über die genaue Modellbeschreibung liegen keine Angaben vor. Nach dem Tätigkeitsbericht für das Jahr 1916 der Firma Merck scheint eine Rotationsmaschine mit einer Tagesleistung von 200.000 Tabletten erst in diesem Jahr zum Einsatz gekommen zu sein. Vgl. hierzu:
Merck, Tätigkeitsbericht, Abt. Braun, 1916, S. 6.

142 Adrian (1962-1977), Bd 4, S. 162-163

143 Merck, Patent- und Spezialpräparate (1910)

144 Adrian (1962-1977), Bd 4, Anhang

145 Merck, Buchhaltungsjournal (1890)

146 Neubert, Brief an Bayer (1959)

147 Pers. Mittlg., Bayer (1985)
Allein für die Aspirin-Produktion und seine Abkömmlinge standen in der neuen Tablettierabteilung 12 Rundläufer zur Verfügung.

148 Adrian (1962-1977), Bd 3, Anlage N 10,0

149 Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Pharmazeutische Produkte (1902)

150 Adrian (1962-1977), Bd 1, S. 21

151 Pers. Mittlg., Ciba-Geigy (1985)
Über die Anfänge der Tablettenproduktion liegen in diesem Unternehmen keine Aufzeichnungen mehr vor.

152 Pers. Mittlg., Sandoz (1984)
Zu den ersten Tablettieranlagen gehörten Exzenterpressen von Hennig & Martin, Modell I und II, sowie der Marke Dühring. Erst 1954 wurden Rundläufer von Kilian, Typ NIS, aufgestellt.

153 n.n., Pharmaz. Ztg. (1915), S. 75

154 Adrian (1962-1977), Bd 4, S. 161
Die Angaben von Merck stehen somit im Widerspruch zur Annahme von Adlung und Urdang, die Kompretten hätten im wesentlichen die Aufgabe gehabt, den Tabloids das Eindringen in den deutschen Markt unmöglich zu machen. Eine An-

nahme, die allein schon deswegen verworfen werden muß, weil die Tabloids zur Zeit der Markteinführung der Compretten den deutschen Markt bereits beherrschten. Vgl. hierzu:
Adlung, Urdang (1935), S. 168.

155 Merck, Tätigkeitsbericht, wiss. Abtl. (1914), S. 16
Die vorbereitenden Arbeiten lagen bei Merck.

156 n.n., Pharmaz. Ztg. (1914), S. 883

157 n.n., Pharmaz. Ztg. (1915), S. 75

158 ebenda

159 ebenda

160 ebenda

161 ebenda

162 n.n., Pharmaz. Ztg. (1915), S. 312

163 Daß in diesem Feld allein die MBK-Compretten eine gewisse Bedeutungs erlangten, kann mit den unterschiedlichen wirtschaftlichen Kräfteverhältnissen der beteiligten Unternehmen erklärt werden.

164 Adlung u. Urdang (1935), S. 168

Anmerkungen zu Kapitel 7

1 Beispielhaft für eine kleinere Region gibt die vom Germanischen Nationalmuseum in Zusammenarbeit mit dem Centrum Industriekultur der Stadt Nürnberg veranstaltete Austellung zur Wirtschafts- und Sozialgeschichte Bayerns seit 1850 über diese Zusammenhänge Auskunft. Vgl. hierzu:
Bott, G. (Hrsg.): Leben und Arbeiten im Industriezeitalter (Stuttgart 1985)

2 Hürten (1974), S. 745-773

3 ebenda

4 ebenda

5 Steinberg (1965), S. 109-124

6 Götz (1985), S. 103-108

7 Schenck, Pharmaz. Ztg. (1950), S. 400-405

8 Ernst (1975), S. 21

9 Valentin (1950), S. 61f.

10 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505

11 Mothes und Dublanc (1834), Pat. Nr.: 9690

12 Lehuby (1846), Pat. Nr.: 4435

13 Limousin, Bull. gen. Therap. (1886), S. 316-319
Parallel zu Limousin arbeitete der Berliner Apotheker Friedländer an der Herstellung und Aufbewahrung von Injektionslösungen.

14 Bibliogr. Inst. (Hrsg.), (1970), Bd 3, S. 2037f.
Unter dem Oberbegriff "Pressen" werden Maschinen verstanden, die Zusammendrücken (= Komprimieren), Formen, Schneiden und Entwässern.

15 Feldhaus (1965), S. 819

16 Sonnemann (1978), S. 77

17 Leuchs (1826), S. 20-30

18 Wood (1906), S. 9ff.

19 Brockedon (1843). Pat. Nr.: 9977

20 Treue, Technikgesch. (1966), S. 25ff.

21 Mackensen, Technikgesch. (1969), S. 89f.

22 Rusek, Ceskosl. Famac. (1972), S. 224-226

23 Schelenz, Pharmaz. Z.halle Dtschld. (1909), S. 499-505

24 Lexikon-Inst. Bertelsmann (Hrsg.), (1971), S. 1470

25 Landau, Berl. klin. Wschr. (1898), S. 557-558

26 Franke (1909), Bd 1, S. 135ff.

27 Itallie, v., J. Amer. Pharmaceut. Ass. (1959), S. 724-725

28 Gill (1879), Pat. Nr.: 215.452

29 Preissig (1887), S. 111

30 McFerran (1874), Pat. Nr.: 152.666

31 Allemand u. Fleury (1879), Pat. Nr.: 7238

32 Kilian (1900), Pat. Nr.: 120.903

33 Franke (1909), Bd 1, S. 139ff.

34 Gill (1881), Pat. Nr.: 251.678

35 Rammler (1970), S. 5-10

36 Young (1874), Pat. Nr.: 156.398

37 Smith u. Mulford (1889), Pat. Nr.: 54.817

38 Dümmler (1900), S. 233ff.

39 Rost (1895), Pat. Nr.: 91.753

40 Sucker et al. (1978), S. 362-423

41 Ernst (1975), S. 187-214

42 Kloesel u. Cyran (1961), S. 303ff.

Quellenverzeichnis

10.1 Quellen

10.1.1 Archivbestände

DEUTSCHES PATENTAMT, München:

Patentklasse	Patentnummer
10 c 8	2 152
	136 550
30 g 7 / 03	19 204
	54 817
	171 822
	202 270
	252 532
	261 324
	265 970
	407 379
	485 734
	501 501
	508 594
	563 083
	564 240
	614 901
	886 802
58 a 11 / 00	4 584
	24 903
	343 029
58 a 11 / 02	15 535
	30 892
	31 047
	56 191
	63 185
	81 470
	88 514
	91 753
	99 282
	100 249
	101 406
	109 146
	112 286
	113 018
	114 959
	146 340
	190 355
	196 005
	267 111
	270 229
	327 759
	328 193
	328 850

	343 761
	375 263
	416 357
	602 572
	611 837
	626 407
	650 585
	675 446
	698 124
	707 803
58 a 11 / 04	235 551
58 a 11 / 08	204 824
	347 438
	365 937
	410 448
	467 093
	527 586
	565 869
	574 909
58 a 11 / 10	7 946
	8 396
	45 379
	74 677
	137 572
58 a 11 / 12	5 006
	114 605
	356 208
	356 874
	357 925
	359 939
	359 941
	607 146
	677 620
58 a 11 / 18	306 876
58 a 11 / 34	287 776
	475 093
	918 374
80 a 10	7 849
80 a 11	53 399
80 a 12	1 388
80 a 13	2 082
	20 888
80 a 18 / 01	7 238
	56 914
	120 903
	126 493
	129 438
	138 688
	158 023
	160 550
	165 401
80 a 18 / 05	3 090
	4 963

	6 219
	17 793
80 a 25 / 10	3 568
Brit. Patent Nr.:	9 977
	464 903

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE, Patent and Trademark Office, Washington, D.C.:

Patent Nr.:	152 666
	156 398
	174 790
	189 005
	207 013
	215 452
	251 678
	256 573
	260 578
	276 828
	323 349
	568 488
	582 794
	607 856
	1 248 571

FIRMENARCHIV BAYER AG, Leverkusen:

Geschichte der pharmazeutischen und graphischen Betriebe 1/6.6.4, S. 2f. (ohne Ort und Jahresangabe)

NEUBERT, O.: Brief an Bayer AG (Köln 1959)

FIRMENARCHIV HOECHST AG, Frankfurt:

Geschichtsdaten der Tablettenfabrik-Höchst (Frankfurt 1940)

Pharmazeutische Produkte (Hoechst a.M. 1902)

FIRMENARCHIV KILIAN & CO. GmbH, Köln:
Kostenvoranschlag an Bayer, Leverkusen (Berlin 1911)

FIRMENARCHIV MERCK, Darmstadt:

ADRIAN, H.: Beitrag zur Chronik der Technischen Abteilung, Bd 1: Alte Fabrik (Darmstadt 1962-1977)

ADRIAN, H.: Beitrag zur Chronik der Technischen Abteilung, Bd 3: Neue Fabrik, 2. Teil (Darmstadt 1962-1977)

ADRIAN, H.: Beitrag zur Chronik der Technischen Abteilung, Bd 4: Neue Fabrik, 3. Teil (Darmstadt 1962-1977)

Buchhaltungsjournal Merck (Darmstadt 1890)

Buchhaltungsjournal Merck (Darmstadt 1894)

Buchhaltungsjournal Merck (Darmstadt 1898)

Patent- und Spezialpräparate (Darmstadt 1910)

Tätigkeitsbericht H. Braun (Darmstadt 1914)

Tätigkeitsbericht H. Braun (Darmstadt 1916)

Tätigkeitsbericht der wissenschaftlichen Abteilung (Darmstadt 1914)

FIRMENARCHIV THE WELLCOME FOUNDATION LTD., London:

BURROUGHS, S. M.: The Compression of Medicinal Powders (Philadelphia 1877)

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELL, Paris:

LEHUBY: Enveloppes medicamenteuses. Brevet d'invention Nr.: 4435, vom 20.10.1846. Hierzu 1. Ergänzung, vom 19.01.1847, 2. Ergänzung, vom 29.11.1847 sowie 3. Ergänzung, vom 10.05.1850.

MOTHES und DUBLANC: Capsules gelatineuses à l'usage de la pharmacie, et instrument propre a les fabrique. Brevet d'invention Nr.: 9690, vom 25.03.1834.

LIEBIG-MUSEUM, Gießen, Autographensammlung:

LIEBIG, J. Freiherr von: Brief an einen befreundeten Kollegen. Datiert: München, 06.05.1865.

10.1.2 Persönliche schriftliche Auskünfte

BAYER AG, Leverkusen 1985

CIBA-GEIGY GmbH, Wehr 1985

HOECHST AG, Frankfurt a.M. 1984

HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzach-Wyhlen 1985

FRIEDRICH HORN MASCHINENFABRIK GMBH & CO. KG, Worms 1984

KILIAN & CO. GMBH, MASCHINENFABRIK, Köln 1984

E. MERCK, Darmstadt 1985

SANDOZ AG, Nürnberg 1984

THE WELLCOME FOUNDATION LTD., London 1985

WYETH LABORATORIES, Philadelphia 1984

10.1.3 Maschinenprospekte

ARTHUR COLTON COMPANY: Colton Tablet Making Equipment
(Detroit 1945)

WILHELM FETTE, Präzisions-Werkzeug- u. Maschinenfabrik:
Hanseat R24/N
(Hamburg, um 1950)

WILHELM FETTE GmbH: Fette Tablettenpressen
(Schwarzenbek 1984)

FRITZ KILIAN, MASCHINENFABRIK: Automatische Tabletten- u. Brikett-Komprimier-Maschine Type "Original-Doppelpresser" Größe II
(Berlin, um 1900)

FRITZ KILIAN, MASCHINENFABRIK: Automatische Comprimir-Maschine mit selbstthätiger Bedruckungs-Vorrichtung
(Berlin, um 1900)

FRITZ KILIAN, MASCHINENFABRIK: Selbsttätige Tabletten-Komprimier-Maschine
(Berlin, um 1910)

FRITZ KILIAN, MASCHINENFABRIK: Automatische Komprimiermaschine "Original-Doppelpresser" III B
(Berlin, um 1915)

EMIL KORSCH, MASCHINENFABRIK: Präzisions-Tablettenmaschinen EK-O
(Berlin, um 1950)

F.J. STOKES MACHINE CO.: (fehlendes Titelblatt)
(Philadelphia, um 1945)

10.1.4 Anzeigen

Chiffre 11 462, in:
Pharmazeutische Zeitung (= Pharmaz. Ztg.) 30, 826 (1885)

BOECK & KERSTEN, Berlin, Schützenstr. 53, in:
Pharmaz. Ztg. 17, 202 (1872)

CAESAR & LORETZ, Halle a. S., in:
Pharmazeutische Zentralhalle für Deutschland (= Pharmaz. Z.halle Dtschld.) 38, ohne Seitenangabe (1897)

EUGEN DIETERICH, CHEMISCHE FABRIK, Helfenberg bei Dresden, in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 38, ohne Seitenangabe (1897)

H. DUNKEL, ADLER-APOTHEKE, Görlitz, in:
Pharmaz. Ztg. 28, 243 (1883)

K. ENGELHARD'S FABRIK, Frankfurt a.M., Sandweg Nr. 94, in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 35, ohne Seitenangabe (1894)

HENNIG & MARTIN, Leipzig, in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 35, ohne Seitenangabe (1894)

RICHARD JACOBI, Elberfeld, in:
Pharmaz. Ztg. 33, 654 (1888)

KALLE & CO., Biebrich am Rhein, in:
Pharmaz. Ztg. 44, 690 (1899)

HUGO KEYL, Mechaniker, Dresden-A., Marienstrasse 24, in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 38, ohne Seitenangabe (1897)

OTTO KRAUSE, LÖWEN-APOTHEKE, DROGEN-HANDLUNG EN GROS, FABRIK PHARMAZEUTISCHER PRÄPARATE, Magdeburg, in:
Pharmaz. Ztg. 33, 654 (1888)

M. KUMMER, Straßburg i. E., in:
Pharmaz. Ztg. 28, 243 (1883)

Gg. Jb. MÜRRLE, Pforzheim, in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 38, ohne Seitenangabe (1897)

S. RADLAUER, KRONEN-APOTHEKE, Berlin W., Friedrichstr. 160, in:
Pharmaz. Ztg. 33, 654 (1888)

RADLAUER'S ROTHE APOTHEKE, Posen, in:
Pharmaz. Ztg. 29, 208 (1884)

C. REICH, ADLER-APOTHEKE, Spandau, in:
Pharmaz. Ztg. 41, 538 (1896)

SAUTER'S LABORATORIEN Act.-Ges., Genf, in:

Pharmaz. Z.halle Dtschld. 35, ohne Seitenangabe (1894)

C. SCHACHT, POLNISCHE APOTHEKE, Berlin N.W., in:
Pharmaz. Ztg. 19, 600 (1874)

C. STEPHAN, KRONENAPOTHEKE, Dresden-N., in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 35, ohne Seitenangebe (1894)

WENDSCHUCK & CICHORIUS, Dresden-N., in:
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 35, ohne Seitenangebe (1894)

10.1.5 Literatur

ADLUNG, A. und G. URDANG: Grundriß der Geschichte der deutschen Pharmazie (Berlin 1935)

ANSELMINO, O. und E. GILG: Kommentar zum Deutschen Arzneibuch 5. Ausgabe 1910. Auf Grundlage der Hager-Fischer-Hartwichschen Kommentare der früheren Arzneibücher, Bd 1 und 2 (Berlin 1911)

ANSELMINO, O. und E. GILG: Kommentar zum Deutschen Arzneibuch 6. Ausgabe 1926. Auf Grundlage der Hager-Fischer-Hartwichschen Kommentare der früheren Arzneibücher, Bd 1 und 2 (Berlin 1928)

ARENDS, G.: Die Tablettenfabrikation und ihre maschinellen Hilfsmittel, 2. Aufl. (Berlin 1921)

ARENDS, G. und J. ARENDS: Die Tablettenfabrikation und ihre maschinellen Hilfsmittel, 4. Aufl. (Berlin 1938)

ARNOLD: Nachtheile der comprimirten Tabletten.
Korrespondenz-Blatt für Schweizer Ärzte 20, 94 (1890)

ARNOLD, W. und W. WOBBE (Hrsg.): Hager's Pharmaceutisch-technisches Manuale, 7. Aufl. (Leipzig, Berlin 1903)

ARTELT, W., E. HEISCHKEL u. C. WEHMER: Periodica medica. Titelabkürzungen medizinischer Zeitschriften, 4. neu bearb. u. erw. Aufl. (Stuttgart 1952)

BAUER, K. H.: Schlickum's Ausbildung des jungen Pharmazeuten und seine Vorbereitung zur pharmazeutischen Vorprüfung, 15. verm. Aufl. (Leipzig 1932)

BAUMGÄRTEL, H. und E. RAMMLER: Pioniere der Brikettierung, in Brennstofftechnische Gesellschaft (Hrsg.): 100 Jahre Braunkohlenbrikettierung (Halle a.S. 1958)

BAYTOP, T. und A. TERZIOGLU: Über die osmanischen Ambra-Tabletten.
Beiträge zur Geschichte der Pharmazie (Beilage der Dtsch. Apoth.-Ztg.) 30, 14-15 (1978)

BECKER, H.: Zur Geschichte der Krankenhausapotheke im Königreich Bayern. Die Apotheke des Allgemeinen Krankenhauses München links der Isar. (Münster 1977)

BERENDES, J.: Das Apothekenwesen. Seine Entstehung und geschichtliche Entwicklung bis zum XX. Jahrhundert (Stuttgart 1907)

BERINGER, G. M.: Note on the Disintegration of Tablets. The Pharmaceutical Journal 27, 276-277 (1908)

BIBLIOGRAPHISCHES INSTITUT (Hrsg.): Meyers Grosses Personenlexikon (Mannheim, Zürich 1968)

BIBLIOGRAPHISCHES INSTITUT (Hrsg.): Meyers Lexikon der Technik und der exakten Naturwissenschaften, Bd 1 (Mannheim, Wien, Zürich 1969)

BIBLIOGRAPHISCHES INSTITUT (Hrsg.): Meyers Lexikon der Technik und der exakten Naturwissenschaften, Bd 3 (Mannheim, Wien Zürich 1970)

BÖHME, H. und K. HARTKE (Hrsg.): Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe 1968, Kommentar, 2. neubearb. Aufl. (Stuttgart, Frankfurt 1973)

BOTT, G. (Hrsg.): Leben und Arbeiten im Industriezeitalter (Stuttgart 1985)

BRIX, A.: Beschreibung der hydraulischen Pressen des Herrn Mechanikus Hummel in Berlin (Berlin 1838)

BUCHNER, J. A.: Vollständiger Inbegriff der Pharmacie in ihren Grundlehren und praktischen Theilen. 1. Teil: Einleitung in die Pharmacie, 2. Aufl. (Nürnberg 1822)

BUCHNER, L. A.: Commentar zur Pharmacopoea Germanica mit verdeutschtem Texte, Bd 2, Teil 2 (München 1884)

BUNDESGESUNDHEITSAMT (Hrsg.): Der Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels nach den §§ 22-24 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24. Aug. 1976 BGBl. I S. 2445 (AMG), Amtliche Erläuterungen (Köln 1978)

BURROUGHS WELLCOME & CO. (Hrsg.): Die Geschichte der Impfung und der Vakzination. Andenken an den Internationalen Ärztekongress London 1913 (London 1913)

CHOULANT, L.: Anleitung zur ärztlichen Receptirkunst nebst einem systematischen Grundrisse der Arzneimittellehre (Leipzig 1825)

COOPER, J. und D. PASQUALE: The Present Status of Compression

Coating.
The Pharmaceutical Journal 181, 397-399 (1958)

DAVIDIS, M.: ...the greatest improvement connected with printing, since the discovery of the art itself.
Kultur & Technik 7, 33-40 (1983)

DEUTSCHES PATENTAMT (Hrsg.): Gruppeneinteilung der Patentklassen, 7. Aufl. (München, Köln, Berlin, Bonn 1971)

DEVIN, G.: Die Deutschen Militärapotheker im Weltkriege (Berlin 1920)

DICTIONARY OF AMERICAN BIOGRAPHY, Vol. 1-20, Index, Suppl. (New York 1937-1944)

DIETERICH, E.: Die Löslichkeit komprimierter Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 35, 400 (1890)

DIETERICH, E.: Aus den Nachträgen zum Neuen Pharmazeutischen Manual. Tabulettae.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 31, 175-177 (1890)

DIETERICH, E.: Neues Pharmaceutisches Manual, 6. verm. Aufl. (Berlin 1894)

DIETERICH, E.: Neues Pharmaceutisches Manual, 7. verm. Aufl. (Berlin 1897)

DRESER, H.: Zur Controle der einzelnen Tabletten und Pulver auf ihren Gehalt an starkwirkenden Arzneimitteln.
Therapeutische Monatshefte 16, 415-418 (1902)

DROSDOWSKI, G. et al. (Hrsg.): Duden Fremdwörterbuch, 3. erw. Aufl. (Mannheim, Wien, Zürich 1974)

DÜMMLER, K.: Handbuch der Ziegel-Fabrikation (Halle a.S. 1900)

DUHAMEL, FOURCROY und GALLON: L'Art du Tuilier et du Briquetier, in: Descriptions des Arts et Metiers, Bd 7, (Paris 1763)

EBELING, F.-W.: Extrudieren von Kunststoffen (Würzburg 1974)

EILERS, A. und BÖTTGER: Entbehrliche Fremdwörter aus der Sprache des Apothekerberufes.
Pharmaz. Ztg. 33, 625 (1888)

ENGELHARD-ARZNEIMITTEL (Hrsg.): 100 Jahre Engelhard Arzneimittel (Frankfurt 1972)

ERNST, E.: Das "industrielle" Geheimmittel und seine Werbung (Würzburg 1975)

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH, Bd 3, amtliche Ausgabe in der amtlichen deutschen Fassung (Europäische Vertragsreihe No. 50) (Stuttgart, Frankfurt 1978)

FABER AG (Hrsg.): Zur Geschichte des Bleistiftes (Nürnberg 1908)

FAHLBERG, LIST & CO. (Hrsg.): Saccharin (Salbke-Westerhüsen 1893, Faksimile Nachdruck Magdeburg 1980)

FELDHAUS, F. M.: Die Technik der Vorzeit, der geschichtlichen Zeit und der Naturvölker, 2. Aufl. (München 1965)

FOOTE, P. A.: Tablets. I. The Evolution of the Tablet Machine. II. A Bibliography on Tablets (Wisconsin 1916)

FRANKE, G.: Handbuch der Brikettbereitung, Bd 1: Die Brikettbereitung aus Steinkohlen, Braunkohlen und sonstigen Brennstoffen (Stuttgart 1909)

FRERICHS, G.: Pyrenoltabletten von Dr. Arthur Horowitz. Apotheker-Zeitung (= Apoth.-Ztg.) 23, 521-522 (1908)

FRERICHS, G.: Pyrenoltabletten und Eglatolkapseln von Dr. Horowitz (2. Mitteilung).
Apoth.-Ztg. 23, 622-623 (1908)

FRERICHS, G., G. ARENDS und H. ZÖRNIG (Hrsg.): Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd 2, 2. ber. Neudr. (Berlin, Göttingen, Heidelberg 1949)

FROELICH, M.: Apotheken-Betriebsordnungen und Revisionen, in Thoms, H. (Hrsg.): Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie, Bd 1 (Berlin, Wien 1924)

GEIGER, P. L.: Handbuch der Pharmazie, Bd 1 (Heidelberg, Wien 1824)

GEIGER, R.: Die Bleistiftmacher Staedtler und ihre Bedeutung für die Geschichte des Bleistifts (Nürnberg 1952)

GEISSLER, E. und J. MOELLER (Hrsg.): Real-Encyclopädie der gesammten Pharmacie, Bd 3 (Wien, Leipzig 1887)

GEISSLER, E. und J. MOELLER (Hrsg.): Real-Encyclopädie der gesammten Pharmacie, Bd 7 (Wien, Leipzig 1889)

GEISSLER, E. und J. MOELLER (Hrsg.): Real-Encyclopädie der gesammten Pharmazie, Bd 9 (Wien, Leipzig 1890)

GERONDEAU, H.: Note sur l'agglomeration des charbons menus. Revue universelle des mines, H. 10, 50 (1861)

GESETZ ZUR NEUORDNUNG DES ARZNEIMITTELRECHTS vom 24. Aug. 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), geändert durch das Erste Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 24. Feb. 1983 (BGBl. I S. 169)

GÖTZ, N.: Stadt und "Verstädterung" seit der Mitte des 19. Jahrhunderts, in Bott, G. (Hrsg.): Leben und Arbeiten im Industriezeitalter (Stuttgart 1985)

GOLDMANN, F.: Ueber komprimierte Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 36, 706-707 (1891)

GRAF, F.: Tablettenfabrikation.
Pharmaz. Ztg. 74, 1066 (1929)

GREGER, H.: Das Bayerische Hauptmünzamt, in Bayerische Raiffeisenzentralbank (Hrsg.): Bayerischer Raiffeisenkalender 1978 (München 1978)

GRIFFENHAGEN, G.: Tools of the Apothecary. 10. Lozenges, Tablets, and Capsules.
Journal of the American Pharmaceutical Association (= J. Amer. Pharmaceut. Ass.) 17, 810-813 (1956)

GROVES, W. R.: Pressen für die Kunststoffverarbeitung. Hydraulikgrundlagen, Form- und Transferpressen (Mainz 1964)

GRUBE, D. und T. HÖPKER: Die New York Story (Hamburg 1983)

HAGER, H., B. FISCHER und C. HARTWICH (Hrsg.): Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, Dritte Ausgabe (Pharmacopoea Germanica, editio III.), Bd 1 (Berlin 1891)

HAGER, H., B. FISCHER und C. HARTWICH (Hrsg.): Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, Dritte Ausgabe (Pharmacopoea Germanica, editio III.), Bd 2 (Berlin 1892)

HAGER, H., B. FISCHER und C. HARTWICH (Hrsg.): Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, Dritte Ausgabe (Pharmacopoea Germanica, editio III.), Nachtrag (Berlin 1895)

HAGER, H., B. FISCHER und C. HARTWICH (Hrsg.): Kommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, Vierte Ausgabe (Pharmacopoea Germanica, editio IV.) (Berlin 1901)

HAMARNEH, S. K.: Early Arabic Pharmaceutical Instruments.
J. Amer. Pharmaceut. Ass. 21, 90 (1960)

HARNACK, E.: Der Kampf zwischen Großindustrie und Apotheke um die Tablette.
Therapeutische Monatshefte 21, 499-502 (1907)

HARNACK, E.: Zur Tablettenfrage.

Therapeutische Monatshefte 21, 635-638 (1907)

HORKS, F.: (ohne Titel)
Pharmaz. Ztg. 44, 745 (1899)

HUBER, A.: Comprimierte Arzneimittel.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 24, 496 (1883)

HÜRTEN, H.: Neunzehntes und Zwanzigstes Jahrhundert, in Elze, R. und K. Repgen (Hrsg.): Studienbuch Geschichte (Stuttgart 1974)

HYAMSON, A. M. (Hrsg.): A Dictionary of Universal Biography (New York 1951)

ITALLIE, P. H. VAN: Pioneers of Tablet-Making.
J. Amer. Pharmaceut. Ass. 20, 724-725 (1959)

JICINSKY, F.: Ueber einige Bindemittel der Staubkohlen-Agglomeration.
Dingler's Polytechnisches Journal 195, 41-49 (1870)

JONES, B. E. und T. D. TURNER: A Century of Commercial Hard Gelatin Capsules.
The Pharmaceutical Journal 213, 614-617 (1974)

JUCH, C. W.: Pharmacopoea Borussica oder Preußische Pharmakopoe. Lateinisch und deutsch mit Anmerkungen und Zusätzen, 4. Aufl. (Nürnberg 1830)

KÄMPF, P.: Die Tablette, ihre Entwicklung und Bedeutung als galenisches Präparat.
Pharmaceutica acta Helvetiae 10, 195-211 (1935)

KAY, E. (Hrsg.): Dictionary of International Biography (Cambridge, London 1975)

KEBLER, L. F.: The Tablet Industry - Its Evolution And Present Status.
J. Amer. Pharmaceut. Ass. 3, 820-848, 937-958, 1062-1099 (1914)

KERL, B.: Handbuch der gesammten Thonwaarenindustrie, 3. Aufl. (Braunschweig 1907)

KLOESEL, A. und W. CYRAN: Arzneimittelgesetz / Kommentar (Stuttgart 1961)

LANDAU, L.: Zur Behandlung von Beschwerden der natürlichen und anticipirten Klimax mit Eierstockssubstanz.
Berliner Klinische Wochenschrift 33, 557-558 (1896)

LEUCHS, J. C.: Beschreibung und Abbildung der hydraulischen Presse, der Luft-, Dampf- und einiger anderer Pressen mit Be-

merkung über ihre Anwendbarkeit in verschiedenen Gewerben, 3. verm. Aufl. (Nürnberg 1826)

LEXIKON-INSTITUT BERTELSMANN (Hrsg.): Das Buch der Technik (Gütersloh, Berlin, München, Wien 1971)

LIEBREICH, O.: Arzneitabletten und Tabloids.
Therapeutische Monatshefte 12, 476-477 (1898)

LIMOUSIN: Ampoules hypodermiques. Nouveau mode de preparation des solutions pour les injections hypodermiques.
Bulletin general de Therapeutique (o. Jahrg.), 316-319 (1886)

LINKENHEIL & CO.: Tabloids von Burroughs Wellcome & Co.
Pharmaz. Ztg. 43, 537 (1898)

LIST, P. H.: Arzneiformenlehre, 2. erw. Aufl. (Stuttgart 1980)

LIST, P. H. und L. HÖRHAMMER (Hrsg.): Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd 7, 4. Neuausgabe, Teil A (Berlin, Heidelberg, New York 1971)

MACDONALD, G.: One Hundred Years Wellcome, 1880-1980. In Pursuit of Excellence, Nachdruck (London 1983)

MACKENSEN, L. VON: Bedingungen für den technischen Fortschritt.
Technikgeschichte 36, 89-102 (1969)

MÄKELT, H.: Die mechanischen Pressen (München 1961)

MAHONEY, J. T.: Vom Heftpflaster bis zum Antihistamin, 1. Aufl. (Düsseldorf 1961)

MAINZER, F.: Zur Behandlung amenorrhoischer und klimakterischer Frauen mit Ovarialsubstanz.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 22, 393-396 (1896)

MARQUART, C.: Lehrbuch der practischen und theoretischen Pharmacie, mit besonderer Rücksicht auf angehende Apotheker und Aerzte, Bd 2, 2. Aufl. (Mainz 1865)

MARTIUS, C. A. VON: Reform der Gesetzgebung betreffend die zusammengepressten Arzneizubereitungen.
Die Chemische Industrie 32, 33-38 (1909)

MARTIUS, T. W. C.: Entwurf einer Arzneitaxe, 2. Aufl. (Erlangen 1842)

MATSCHOSS, C.: Männer der Technik (Berlin 1925)

MATTHEWS, L. G.: History of Pharmacy in Britain (Edinburgh, London 1962)

MERCK, H. E.: Heinrich Emanuel Mercks Briefe an seinen Sohn Georg während dessen Lehrzeit 1840-1849 (Darmstadt 1936)

MITCHELL, K. A.: Coating Tablets by Compression.
Manufacturing Chemist 26, 107-111 (1955)

MOELLER, J. und H. THOMS (Hrsg.): Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie, Bd 7, 2. umgearb. Aufl. (Berlin, Wien 1906)

MOELLER, J. und H. THOMS (Hrsg.): Real-Enzyklopädie der gesamten Pharmazie, Bd 10, 2. umgearb. Aufl. (Berlin, Wien 1908)

MÖNCH, V.: Die Militärpharmazie im Königreich Bayern (1806-1918) (München 1981)

MOHR, F.: Lehrbuch der pharmaceutischen Technik (Braunschweig 1847)

MOHR, F.: Lehrbuch der Pharmaceutischen Technik, 2. erw. u. verb. Aufl. (Braunschweig 1853)

MOHR, F.: Commentar zur Preußischen Pharmacopoe nebst Uebersetzung des Textes. Nach der sechsten Auflage der Pharmacopoea Borussica, Bd 1 (Braunschweig 1848)

MOHR, F.: Commentar zur Preußischen Pharmacopoe nebst Uebersetzung des Textes. Nach der sechsten Auflage der Pharmacopoea Borussica, Bd 2 (Braunschweig 1849)

MOND, R.: Weitere Mittheilungen über die Einverleibung von Eierstockssubstanz zur Behandlung der Beschwerden bei natürlicher und anticipirter Klimax.
Münchener Medizinische Wochenschrift 43, 837-841 (1896)

MUNNS, M. G.: Pressen für die Kunststoffverarbeitung. Spritzgußmaschinen (Mainz 1965)

N.N.: Komprimierte Arzneitabletten.
Apoth.-Ztg. 10, 885 (1895)

N.N.: Der Kampf zwischen Großindustrie und Apotheke um die Tablette.
Apoth.-Ztg. 22, 883-885 (1907)

N.N.: Noch einmal: Der Kampf zwischen Großindustrie und Apotheke um die Tablette.
Apoth.-Ztg. 22, 1133-1134 (1907)

N.N.: Zur Tablettenfrage.
Apoth.-Ztg. 24, 66-67 (1909)

N.N.: Bericht über die Sitzung der Mitglieder der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie des Vereins deutscher

Chemiker am Sonnabend, dem 20. Februar d. J. nachmittags 4 Uhr, Hotel Russischer Hof, Berlin.
Apoth.-Ztg. 24, 268-270 (1909)

N.N.: Zur Tablettenfrage.
Apoth.-Ztg. 25, 388-389 (1910)

N.N.: Zur Tablettenfrage.
Apoth.-Ztg. 25, 416 (1910)

N.N.: Evolution of Single-dose Medicines. Survey given at History-of-Pharmacy Congress.
The Chemist and Druggist 180, 399-400 (1963)

N.N.: Maschine zum Zusammenpressen und Formen der Staubkohlen oder des Steinkohlenkleins, von dem Civilingenieur Max. Evrard.
Dingler's Polytechnisches Journal 154, 336-343 (1859)

N.N.: (Ohne Titel: "Zu unserer Notiz über...") *)
Münchener Medizinische Wochenschrift 43, 668 (1896)

N.N.: (Ohne Titel: "Für etwas stiefmütterliche Behandlung...")
Pharmaz. Ztg. 28, 580 (1883)

N.N.: Eine neue Pravaz'sche Spritze.
Pharmaz. Ztg. 29, 870 (1884)

N.N.: Reiseapotheken für Forschungsreisende.
Pharmaz. Ztg. 33, 656 (1888)

N.N.: Komprimierte Vegetabilien.
Pharmaz. Ztg. 34, 638 (1889)

N.N.: Pastillen- und Pillenpresse.
Pharmaz. Ztg. 40, 521 (1895)

N.N.: Ueber die Darstellung komprimierter Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 41, 149 (1896)

N.N.: Darstellung komprimierter Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 41, 164 (1896)

N.N.: Jodpräparate und Schilddrüsentherapie.
Pharmaz. Ztg. 41, 251 (1896)

N.N.: Eine neue Tablettenpresse.
Pharmaz. Ztg. 41, 827 (1896)

---

*) Bei Quellen ohne konkrete Titelangabe werden die ersten Worte angegeben.

N.N.: Die Ergebnisse der Baumann'schen Schilddrüsenforschung.
Pharmaz. Ztg. 41, 836 (1896)

N.N.: 26. Hauptversammlung des Deutschen Apothekervereins in Strassburg i. E. (24. und 25. August 1897).
Pharmaz. Ztg. 42, 594-596 (1897)

N.N.: Ueber Arzneitabletten.
Pharmaz. Ztg. 42, 795 (1897)

N.N.: Neue Tablettenpressen.
Pharmaz. Ztg. 43, 89-90 (1898)

N.N.: Komprimierte Arzneitabletten.
Pharmaz. Ztg. 43, 220 (1898)

N.N.: Pharmaceutische Monatsberichte.
Pharmaz. Ztg. 43, 866 (1898)

N.N.: Komprimierte Arzneitabletten.
Pharmaz. Ztg. 43, 937-938 (1898)

N.N.: Tablettenmaschinen.
Pharmaz. Ztg. 44, 98 (1899)

N.N.: Zur Tablettenfrage.
Pharmaz. Ztg. 44, 139-140 (1899)

N.N.: (Ohne Titel: "Die Bewegung gegen das preussische...")
Pharmaz. Ztg. 44, 166 (1899)

N.N.: Die Tablettenangelegenheit.
Pharmaz. Ztg. 44, 183-184 (1899)

N.N.: Tablettenpresse Germania.
Pharmaz. Ztg. 44, 249 (1899)

N.N.: Die Tablettenverordnung.
Pharmaz. Ztg. 44, 310-311 (1899)

N.N.: Zur preussischen Tablettenverordnung.
Pharmaz. Ztg. 44, 579-580 (1899)

N.N.: Die neue Tablettenverordnung.
Pharmaz. Ztg. 45, 217-218 (1900)

N.N.: Die gebräuchlichen Hilfsmittel zur Darstellung von Arzneitabletten.
Pharmaz. Ztg. 47, 228-230 (1902)

N.N.: Zusammengepresste Arzneizubereitungen (Tabletten) in der neuen Apothekenbetriebsordnung.
Pharmaz. Ztg. 47, 257-258 (1902)

N.N.: (Ohne Titel: "England, das Land der minuziösesten...")
Pharmaz. Ztg. 48, 1019-1020 (1903)

N.N.: Eine automatische Tabletten- und
Pillenkomprimiermaschine.
Pharmaz. Ztg. 49, 785 (1904)

N.N.: Die Notwendigkeit der Prüfung käuflicher Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 50, 561 (1905)

N.N.: Eine neue Tablettenmaschine.
Pharmaz. Ztg. 51, 525 (1906)

N.N.: (Ohne Titel: "'Die Tablettenseuche' überschreibt...")
Pharmaz. Ztg. 53, 447 (1908)

N.N.: Eine Reform der Gesetzgebung betreffs Arzneitabletten.
Pharmaz. Ztg. 54, 63 (1909)

N.N.: Über die Herstellung von Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 54, 178 (1909)

N.N.: Tablettenfabrikation.
Pharmaz. Ztg. 54, 693 (1909)

N.N.: Zur Tablettenfrage.
Pharmaz. Ztg. 55, 485-486 (1910)

N.N.: Eine neue handliche Tabletten-Komprimiermaschine.
Pharmaz. Ztg. 56, 150 (1911)

N.N.: Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 56, 931 (1911)

N.N.: Tabletten und Spezialitäten.
Pharmaz. Ztg. 56, 935-936 (1911)

N.N.: Die Versuche zur gesetzlichen Regelung der Tablettenfrage.
Pharmaz. Ztg. 56, 965-967 (1911)

N.N.: Tablettenmaschinen.
Pharmaz. Ztg. 57, 127 (1912)

N.N.: Eine neue Tablettenmaschine.
Pharmaz. Ztg. 57, 663-664 (1912)

N.N.: Eine Tablettenmaschine für Apotheken.
Pharmaz. Ztg. 58, 771 (1913)

N.N.: (Ohne Titel: "Wie im Handelsblatt in Nr. 93...")
Pharmaz. Ztg. 59, 883 (1914)

N.N.: Kriegsspezialitäten.
Pharmaz. Ztg. 60, 47 (1915)

N.N.: (Ohne Titel: "Das Bestreben, die englischen...")
Pharmaz. Ztg. 60, 75 (1915)

N.N.: (Ohne Titel: "Als wir in Nr. 10 d. J. ...")
Pharmaz. Ztg. 60, 312 (1915)

N.N.: Neue automatische Tablettenmaschine.
Pharmaz. Ztg. 86, 252 (1950)

N.N.: Comprimierte Kügelchen.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 22, 273 (1881)

N.N.: (Ohne Titel: "Die Firma Burroughs Wellcome & Co. ...")
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 28, 518 (1887)

N.N.: Saccharin-Tabletten.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 28, 645 (1887)

N.N.: Von der internationalen Ausstellung für das Rote Kreuz, Armeebedarf u.s.w. zu Leipzig.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 33, 96 (1892)

N.N.: Preisliste des Pharmaceutischen Laboratoriums von A. Sauter, Apotheker in Genf (Schweiz) und Bellegarde sur Valserine (Frankreich).
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 33, 384 (1892)

N.N.: Die Ausstellung gelegentlich der 68. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte vom 21. bis 26. September 1896 in Frankfurt a.M.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 37, 719-720 (1896)

N.N.: Gepresste Tabletten.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 38, 700 (1897)

N.N.: (Ohne Titel: "Sie fragen, was 'Tabletten' sind? ...")
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 40, 290 (1899)

N.N.: Doppelt wirkende Tablettenpresse für den Receptirtisch.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 43, 368-369 (1902)

N.N.: (Ohne Titel: Tabletten, verschiedene Marken)
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 47, 378 (1906)

N.N.: Piehler's Rezeptur-Pastillenformer.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 47, 472 (1906)

N.N.: Ueber gepreßte Arzneitabletten.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 47, 647 (1906)

N.N.: Neuer Salmiakpastillen-Schneider.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 47, 778 (1906)

N.N.: Ueber Tabletten.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 50, 218 (1909)

N.N.: Ausgewählte Vorschriften der Pharmacopoea Gallica Ed. 1908 für galenische Präparate.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 50, 463-464 (1909)

N.N.: Eine neue Tablettenmaschine für Apotheken.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 55, 166 (1914)

N.N.: (Ohne Titel: "Sie schreiben uns, daß...")
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 55, 734 (1914)

N.N.: Selbstdosierende Tabletten-Komprimiermaschine für die Rezeptur.
Vierteljahresschrift für die praktische Pharmacie (= Vjschr. prakt. Pharmacie) 2, 289-290 (1905)

N.N.: Automatische Tablettenmaschine "Citopress".
Vjschr. prakt. Pharmacie 2, 409-411 (1905)

N.N.: Neue Handtablettenmaschine für den kleinen Betrieb.
Vjschr. prakt. Pharmacie 4, 266-268 (1907)

N.N.: Tabletten-Komprimiermaschine "Duplex".
Vjschr. prakt. Pharmacie 5, 76-78 (1908)

N.N.: Tablettenmaschine "Aeskulap".
Vjschr. prakt. Pharmacie 6, 302-304 (1909)

OEHLER, G.: Die hydraulischen Pressen (München 1962)

PARTRIDGE, E.: Origins. A Short Etymological Dictionary of Modern English, 4th. Ed. (London 1966)

PENSCHUK, H.: Entsprechen die Tabletten des Handels dem Deutschen Arzneibuch V?
Apoth.-Ztg. 26, 679 (1911)

PETSCHENIG, M.: Der kleine Stowasser (München 1965)

PEYER, W. (Hrsg.): Hager's Pharmazeutisch-technisches Manuale, 9. Aufl. (Leipzig 1931)

PHARMACOPOEA GERMANICA, Editio Altera. Deutscher der lateinischen Ausgabe zu Grunde liegende Entwurf (Berlin 1882)

PIERER'S UNIVERSAL-LEXIKON DER VERGANGENHEIT UND GEGENWART, Bd 19, 4. verm. Aufl. (Altenburg 1865)

POGGENDORFF, J. C. (Hrsg.): Biographisch-literarisches Handwörterbuch zur Geschichte der exakten Wissenschaften, Bd 1 - 7a II (Leipzig 1863-1904, Leipzig, Berlin 1925, Berlin 1936-1962)

PREISSIG, E.: Die Presskohlen-Industrie (Freiburg i. S. 1887)

RAMMLER, E.: Über die Theorien der Braunkohlenbrikettierung (Leipzig 1970)

RAPP: Spital-, Kassen- und Originalpackungen.
Apoth.-Ztg. 26, 209-210 (1911)

REHM, R.: Arzneimittel in Tablettenform.
Pharmaz. Ztg. 59, 362-363 (1914)

REICHERT, B. et al. (Hrsg.): Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Ergänzungsband (Berlin, Göttingen, Heidelberg 1944, Nachdruck 1949)

RITTMANN, H. (Hrsg.): Deutsches Münzsammlerlexikon (München 1977)

ROSENTHAL, I.: Eine Compressionspresse für voluminöse Arzneimittel.
Berliner Klinische Wochenschrift 11, 417-419 (1874)

RUNNE, H.: Die Entwicklung der praktischen Pharmazie in den letzten vierhundert Jahren (Schluß).
Archiv der Pharmazie 269, 341-355 (1931)

RUSEK, V.: Entwicklung einiger Arzneimittel und ihrer Produktionseinrichtungen (Preßburg 1963)

RUSEK, V.: Beitrag zur Entwicklung pharmazeutischer Produktionsanlagen.
Ceskoslovenska Famacie 21, 224-226 (1972)

SANDELL, E.: Grundriß der galenischen Pharmazie (Frankfurt a.M. 1962)

SANITÄTSBERICHT ÜBER DAS DEUTSCHE HEER (DEUTSCHES FELD- UND BESATZUNGSHEER) IM WELTKRIEGE 1914/1918, Bd 1: Gliederung des Heeressanitätswesens (Berlin 1935)

SAUTER, A.: Comprimierte Medicamente.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 21, 395-397 (1880)

SCHELENZ, H.: Geschichte der Pharmazie (Berlin 1904)

SCHELENZ, H.: Pastillen und ihre Darstellung.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 50, 499-505 (1909)

SCHENCK, G.: Über die Entwicklung der galenischen Pharmazie.

Pharmaz. Ztg. 86, 400-405 (1950)

SCHIMANK, H.: Epochen der Naturforschung (Berlin 1930)

SCHMIDT, G.: Haltbarkeit, Keimfreiheit und praktische Verwendbarkeit der Novokain-Suprarenintabletten zur örtlichen Schmerzbetäubung sowie der Tropakokain-Suprarenintabletten zur Rückenmarksbetäubung.
Deutsche Militärärztliche Zeitschrift 38, 710-713 (1909)

SCHNEIDER, A.: Comprimierte Medicamente.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 22, 244-245 (1881)

SCHNEIDER, A.: Comprimierte Medicamente.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 22, 319-320 (1881)

SCHNEIDER, A. und P. SÜSS: Handkommentar zum Arzneibuch für das Deutsche Reich, vierter Ausgabe (Pharmacopoea Germanica IV.) (Göttingen 1902)

SCHNEIDER, W.: Untersuchungen über den Arzneischatz der Vergangenheit. 1. Mitteilung: Grundsätze für eine historische Statistik.
Arzneimittel-Forschung/Drug Research 7, 380-386 (1957)

SCHNEIDER, W.: Aus der Geschichte der deutschen pharmazeutischen Industrie im 19. Jahrhundert, in: Tagungsheft des 23. Internationalen Kongresses der Pharmazeutischen Wissenschaften in Münster (Münster 1963)

SCHNEIDER, W.: Lexikon zur Arzneimittelgeschichte, Bd 4: Geheimmittel und Spezialitäten (Frankfurt a. M. 1968/1969)

SCHNEIDER, W.: Über die "Galenik" im 19. Jahrhundert.
Pharmaz. Ztg. 115, 1739-1749 (1970)

SCHROFF, E.: Die Herstellung der Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 78, 471-473 (1933)

SCHWANHÄUßER, E.: Die Nürnberger Bleistiftindustrie und ihre Arbeiter in Vergangenheit und Gegenwart (Nürnberg 1895)

SCHWEISSINGER: Ueber eine einfache und billige Tablettenpresse.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 40, 131-132 (1899)

SEEL, E.: Ueber Arzneitabletten.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 47, 897 (1906)

SEEL, E.: Zur Kenntnis einiger neuer Desinfektionsmittel.
Deutsche Militärärztliche Zeitschrift 38, 886-907 (1909)

SEEL, E. und A. FRIEDERICH: Ueber die Ursachen ungleichmäßiger und minderwertiger Wirkung einiger Arzneien, besonders bei

deren Verordnung in Tabletten.
Medizinische Klinik 7, 886-889 (1911)

SEEL, E. und A. FRIEDERICH: Ueber Arzneitabletten mit besonderer Berücksichtigung ihrer Untersuchung.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 52, 991-998, 1055-1062, 1087-1091, 1115-1121 (1911)

SIMMER, H.H.: Organotherapie mit Ovarialpräparaten in der Mitte der neunziger Jahre des 19. Jahrhunderts, in Hickel, E. und G. Schröder (Hrsg.): Neue Beiträge zur Arzneimittelgeschichte, Bd 51 (Stuttgart 1982)

SONNEMANN, R. (Hrsg.): Geschichte der Technik (Leipzig 1978)

STADER, W.: Die Arzneispezialität. Kritisches zum Kampf um die Spezialitäten-Gesetzgebung (Eberswalde 1931)

STEINBERG, H. G.: Phasen der Bevölkerungsentwicklung, in Först, W. (Hrsg.): Das Rheinland in preussischer Zeit (Köln, Berlin 1965)

STEPHEN, L. (Hrsg.): Dictionary of National Biograph, Vol. 1-63, 1. Suppl. 1-3, 2. Suppl. 1-3 (London 1885-1912)

STEPKE, K.-H.: Die Fertigung schnell zerfallender Tabletten bei sparsamem Einsatz von Hilfsstoffen und verkürzten Arbeitsgängen unter besonderer Berücksichtigung ausländischer Arzneibücher (Braunschweig 1957)

STERN, B.: Medizin, Aberglaube und Geschlechtsleben in der Türkei, Bd 1 (Berlin 1903)

STOCK, K.-W. und A. MEINERS: Silesia Confiserie Manual No. 2 (Norf 1973)

SUCKER, H. et al. (Hrsg.): Pharmazeutische Technologie (Stuttgart 1978)

THOMS, H. et al. (Hrsg.): Schule der Pharmazie, Bd 1, 5. verm. Aufl. (Berlin 1919)

THORNE, J. O. und T. C. COLLOCOTT (Hrsg.): Chambers Biographical Dictionary (Edinburgh 1974)

TREUE, W.: Die Bedeutung der chemischen Wissenschaft für die chemische Industrie 1770-1870.
Technikgeschichte 33, 25-51 (1966)

TRUNKEL, H.: Das Zerfallen von Pillen und Tabletten.
Pharmaz. Ztg. 76, 567-568 (1931)

TSCHANTER, K.: Die Rezepturtaxe der Tabloids B.W. & Co.

Pharmaz. Ztg. 43, 794 (1898)

URDANG, G.: Die deutsche Apotheke als Keimzelle der deutschen pharmazeutischen Industrie (Mittenwald 1931)

UTZ, F.: Erfahrungen über die komprimierten Arzneitabletten für den Gebrauch der Armee im Felde und im Frieden. Deutsche Militärärztliche Zeitschrift 29, 564-569 (1900)

UTZ, F.: Das Komprimieren von Arzneitabletten (Berlin 1901)

UTZ, F.: Fehlerhafte Arzneitabletten. Pharmaz. Z.halle Dtschld. 61, 349-353 (1920)

VALENTIN, H.: Geschichte der Pharmazie und Chemie in Form von Zeittafeln, 3. erg. Aufl. (Stuttgart 1950)

VERSHOFEN, W.: Wirtschaftsgeschichte der chemisch-pharmazeutischen Industrie, Bd 3 (Aulendorf i. Württ. 1958)

VILLARET, A. und D. PAALZOW (Hrsg.): Sanitätsdienst und Gesundheitspflege im Deutschen Heere. Ein Lehr- und Handbuch für Militärärzte des Friedens- und des Beurlaubtenstandes (Stuttgart 1909)

VOIGT, R.: Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie (Berlin 1975)

VOMACKA, A.: Tablettae hypodermicae cum Morphio. Pharmaz. Ztg. 29, 342 (1884)

WAAGE, T.: Über komprimierte Vegetabilien. Berichte der Pharmaceutischen Gesellschaft 1, 197-208 (1891)

WAGNER, T.: Die Praxis der Mantel- und Mehrschichttablette. Die Pharmazeutische Industrie 24, 417-422 (1962)

WARTBURG, W. VON: Französisches Etymologisches Wörterbuch. Eine Darstellung des galloromanischen Sprachschatzes, Bd 7 (Basel 1955)

WEBSTER'S BIOGRAPHICAL DICTIONARY (Springfield 1974)

WEICHHERZ, J. und J. SCHRÖDER: Fabrikationsmethoden für galenische Arzneimittel und Arzneiformen (Wien 1930)

WILLOUGHBY DE ERESBY: Beschreibung des Verfahrens bei dem Pressen des Torfes und der dabei verwendeten verschiedenen Maschinen (Deutsch von J. A. Schubert)(Dresden, Leipzig 1839)

WOOD, J. R.: Tablet Manufacture. It's History, Pharmacy and Practice (Philadelphia, London 1906)

WÜNDISCH, F.: Von Klütten und Briketts (Weiden 1964)

WYETH LABORATORIES (Hrsg.): The Wyeth Story (Philadelphia 1984)

ZACHARIAS, A.: Die Ziegeleitechnik in modernen Fabrikbetrieben (Kempten 1926)

ZIMMERMANN, H.: Arzneimittelwerbung in Deutschland vom Beginn des 16. bis Ende des 18. Jahrhunderts (Würzburg 1974)

ZIMMERMANN, W.: Prüfungsbefunde der untersuchten Drogen und Chemikalien 1921 und 1922.
Pharmaz. Z.halle Dtschld. 64, 457 (1923)

Anhang:
Tablettieranlagen im Spiegel der Patente

Ergänzend zur sachlichen Gliederung der unterschiedlichen Typen von Komprimieranlagen, wie sie in Kapitel 4 besprochen worden sind, soll in diesem Anhang eine länderbezogene, chronologische Übersicht nach aufsteigenden Patentnummern zu den wichtigsten zugehörigen Patentschriften gegeben werden.

Patentschriften, die die wesentlichen Züge fortschreitender Entwicklung in der Konstruktion von Komprimieranlagen nicht verdeutlichen, zum Beispiel weil sie lediglich Detailänderungen betreffen, sind in voranstehendem Textteil unberücksichtigt geblieben und hier mit einem * gekennzeichnet.

Die Patentklassifikation des Deutschen Patentamtes wurde hier bewußt ignoriert, um Komprimieranlagen aus den unterschiedlichen Bereichen übersichtsmäßig zusammenstellen zu können.

Patentschrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
Großbritannien			
9 977	WILLIAM BROCKEDON, Middlesex Shaping Pills, Lozenges, and Black Lead by Pressure in Dies.	x	1843
464 903 *	FRITZ KILIAN, Berlin New or Improved Method and Apparatus for the Production of Coated Tablets.	x	22.10.1936
Vereinigte Staaten von Amerika			
152 666	JOSEPH A. McFERRAN, Philadelphia Improvement in Pill-Machines.	x	30.06.1874
156 398	THOMAS J. YOUNG, Philadelphia Improvement in Machines for Making Pills, Lozenges &c.	x	27.10.1874
174 790	JACOB DUNTON, Philadelphia Improvement in Pill-Machines.	x	14.03.1876
189 005	THOMAS J. YOUNG, Philadelphia Improvement in Machines for Making Pills, Lozenges &c.	x	27.03.1877
207 013	CHARLES CARTER, Philadelphia Improvement in Coated Compressed Medicaments.	x	13.08.1878
215 452	JABEZ H. GILL, Philadelphia Improvement in Machines for the Manufacture of Compressed Pills.	x	20.05.1879
251 678	JABEZ H. GILL, Philadelphia Machine for the Manufacture of Compressed Pills, Lozenges, &c.	x	27.12.1881
256 573	JOHN T. JONES AND CHARLES T. JONES, Utica Machine for Making Pills, Lozenges, &c.	x	18.04.1882
260 578	CHARLES KILLGORE, Utica Machine for Compressing Dry and Plastic Materials.		16.11.1881
276 828	CHARLES KILLGORE, Utica Machine for Compressing Dry and Plastic Materials.		01.05.1883

Patent-schrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
323 349	JOHN LUSBY, Philadelphia Pill-Making Machine.	x	28.07.1885
568 488	PARKER J. NOYES, Lancaster Apparatus for Sugar-Coating Pills.	x	29.09.1896
582 794	PARKER J. NOYES, Lancaster Pill-Machine.	x	18.05.1897
607 856	JOHN N. KAUFHOLZ, Cleveland Brick-Machine.		26.07.1898
1 248 571	FRANCIS J. STOKES, Philadelphia Machine for Applying and Compressing Powder on Tablets.	x	30.04.1917

Deutsches Reich

1 388	FRANCOIS DURAND und ERNEST L. MARAIS, Paris Maschine zur Fabrikation von Ziegeln und Briquettes.	22.07.1877
2 082	J. H. HAMM, München Künstliche Pflastersteine und eine Presse zur Herstellung derselben.	19.08.1877
2 152	FR. HACK, Lauenburg Apparat zur Herstellung von Torf-Briquettes.	16.02.1878
3 090	BERNHARDI SOHN und G. E. DRAENERT, Eilenburg Ziegelstein-, Platten- und Faconpresse mit Kniehebel, Schwungrad und rotirendem Tisch.	12.01.1878
3 568	JOSEPH HANREZ, Monceau a. d. S. Briquettepresse.	14.04.1878
4 584	WILLIAM MÜNZER, New York, und CHRISTIAN E. MOLLER, Hoboken Rotirende hydraulische Presse.	24.03.1878
4 963	JOHN CRAVEN und BENJAMIN CRAVEN, Wakefield Maschine zur Herstellung von Mauersteinen, Ziegeln und ähnlichen Gegenständen.	19.01.1878

Patent-schrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
5 006	GEORG GERCKE jr., Hamburg Rotirende Presse.	x	11.12.1877
6 219 *	G. J. P. COUFFINHAL, St. Etienne Neuerungen an Formsteinpressen.		07.11.1878
7 238	ALEXANDER ALLEMAND und JULES M. FLEURY, Paris Neuerungen an Ziegelsteinpressen.		11.03.1879
7 849	JAKOB REIF und ANTON SCHMIDT, Urmitz Maschine zur Herstellung von Schwemmsteinen.		28.03.1879
7 946	HEINRICH SCHNEIDER, Oberstein Revolvirende Lohkuchenmaschine.		28.01.1879
8 396	CAJETAN JOSEPH MÜLLER, Ehrenfeld Presse mit rotirenden Formen.		02.05.1879
15 535	ADALBERT EDLER VON HOFMANN, Augsburg Maschine zum Pressen mehliger, pulveriger oder körnerförmiger Materialien.	x	12.02.1881
17 793	JOHN A. YEADON, Leeds Briquette-Presse mit senkrechtem, rotirendem Formentisch und mit von beiden Seiten in die Formen eindringenden Stempeln.		17.05.1881
19 204	CARL ALBRECHT, Frankenthal Maschine zur Herstellung comprimirter Pulver für Apotheker.	x	23.02.1882
24 903	MAX HASSE & CO., Berlin Hydraulische Prisma-Pulverpresse ohne Rotationsantrieb.		11.05.1883
30 892 *	H. GRUSON, Buckau Füllschieber mit verstellbaren Öffnungen für Pressen zum Verdichten pulverförmiger Körper.		15.05.1884
31 047	H. GRUSON, Buckau Pulverpresse mit beweglichem Matrizentische.		26.03.1884
45 379	BURROUGHS WELLCOME & CO., London Neuerung an Apparaten zum Pressen von Droguen.	x	25.11.1887

Patent-schrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
53 399	LEWIS BENSON KENNEDY, St. Louis Kniehebel-Ziegelpresse mit gegen einander wirkenden Kolben.		29.10.1889
54 817	OBERLIN SMITH, Bridgeton, und HARRY K. MULFORD, Philadelphia Maschine zur Herstellung von Pillen.	x	26.06.1889
56 191	HUGH D. FITZPATRICK und ROBERT GARROWAY, Glasgow Vorrichtung zum Pressen von Thee u. dergl. in Packete.		26.06.1890
56 914	ROBERT KNICKERBOCKER, Chicago Ziegelpresse mit rotirendem Formentisch.		13.05.1890
63 185	W. KILIAN, Berlin Pastillenpresse.	x	30.08.1891
74 677 *	LOUIS JÄGER, Köln Feststellvorrichtung für den drehbaren Formtisch von Pressen.		20.04.1893
81 470	PHILIP MIDDLETON JUSTICE, London Pastillen- und Pillenpresse.	x	07.11.1894
88 514 *	FRITZ KILIAN, Berlin Pastillenpresse.	x	29.11.1895
91 753	OTTO ROST, Budapest Trockenpreßverfahren mit Entluftung des Preßgutes.		17.05.1895
99 282	PAUL E. M. JAMAIN, Dijon Maschine zum Pressen von Pastillen.	x	17.08.1897
100 249	DÜHRING & KRÄMER, Berlin Formtisch-Schaltwerk von Stempelpressen zur Herstellung von Pastillen u. dgl.	x	12.06.1897
101 406 *	FRITZ KILIAN, Berlin Bedruckvorrichtung an Pastillenpressen.	x	02.04.1898
109 146 *	ABRAHAM R. MORRIS, Philadelphia Aus- und einschaltbare Zuführungsvorrichtung für Pastillenpressen.	x	24.05.1899

Patent-schrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
112 286	WILH. KRÄMER, Charlottenburg Tablettenpresse.	x	13.05.1898
113 018	WILLIAM R. DODD, Oakdene Presse zur Herstellung von Pillen, Pastillen, Tabletten u. dgl.	x	03.04.1898
114 605	EMANUEL BROGNEAUX, St. Gilles, und HENRI STEVEN, Gilly Rotationsmaschine zum Pressen von staub- und sandförmigem Material.		17.05.1899
114 959 *	ABRAHAM R. MORRIS, Philadelphia Pastillenpresse mit veränderlicher Hubeinstellung des Gegenstempels.	x	24.05.1899
120 903	FRITZ KILIAN, Berlin Brikettpresse mit drehbarem Formtisch.		07.02.1900
126 493	FRITZ KILIAN, Berlin Brikettpresse mit drehbarem Formtisch. Zusatz zum Patente 120903.		25.04.1900
129 438	AMANDUS KAHL, Hamburg Ziegelpresse mit rotirendem Formtisch.		20.11.1900
136 550	ARCHIBALD A. DICKSON, Toronto Presse zur Herstellung von Torfbriketts.		26.02.1898
137 572 *	EMIL DÜHRING, Berlin Tablettenpresse mit zwei Matrizen von gleicher oder verschiedener Form.	x	26.04.1901
138 688	CARL FICKELSCHEER und Firma L. REUSE, Cassel Presse mit drehendem Formtisch.		08.01.1902
146 340	ALLEN & HANBURYS LIMITED, London Kniehebelpresse zur Herstellung medizinischer Tabletten o. dgl.	x	01.08.1901
158 023	HENNIG & MARTIN, Leipzig Presse mit drehbarem Formtisch und drehbarem Stempelträger.	x	12.12.1903

Patentschrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
160 550	FRITZ KILIAN, Berlin Presse mit drehbarem Formtisch.	x	17.02.1904
165 401	FRITZ KILIAN, Berlin Formpresse mit drehbarem Formtisch.	x	25.09.1904
171 822	C. CZERNY, Brünn Presse für pulverförmige Massen mit mechanischem Antrieb für den Oberstempel und hydraulischem Antrieb für den Unterstempel.		15.07.1904
190 355	FRANZ F. W. STIELER, Berlin Verfahren zur Herstellung von Pastillen mit Pressen mit beweglichem Ober- und Unterstempel.	x	23.06.1906
196 005	DÜHRING'S PATENTMASCHINEN-GESELLSCHAFT, Berlin Presse für Pastillen, Tafeln und ähnliche Formen.	x	22.04.1906
202 270	THOMAS OLIVER KENT, London Verfahren und Vorrichtung zum Formen von Medikamenten und Drogen in Tablettenform mit Hilfe eines auf und ab gehenden Ober- und Unterstempels.	x	24.04.1907
204 824	FRITZ KILIAN, Berlin Presse mit drehbarem Formtisch und Oberstempeln, welche in einer mitumlaufenden Führung konachsial zu den zugehörigen Unterstempeln gehalten werden.	x	03.05.1908
235 551 *	TIETZ & CO., Berlin Pastillenpresse mit zwei innerhalb einer unbeweglichen Matrize arbeitenden und durch Kurvenscheiben angetriebenen Preßstempeln.	x	22.01.1909
252 532	MAX SPERBER, Berlin Tablettenmaschine mit feststehender Matrize und Druck von zwei Seiten.	x	21.11.1911
261 324 *	MELCHIOR CASTENHOLZ, Köln Tablettenpresse zur Mitnahme in Kleidertaschen mit Vorratsbehälter.	x	11.08.1912
265 970 *	WILHELM OSBORNE, München Vorrichtung zum Aufbringen von Glättemitteln auf die Tablettenmasse bei Tablettenpressen mit beweglicher Matrizenscheibe und feststehendem Füllkasten.	x	10.09.1912

Patent-schrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
267 111	TIETZ & CO., Berlin Presse zur Herstellung fester Körper aus staubförmigen oder körnigen Stoffen.	x	02.12.1911
270 229 *	FARBENFABRIKEN VORM. FRIEDR. BAYER & CO., Elberfeld Verfahren und Vorrichtung zum Pressen pulverförmiger Stoffe.	x	12.04.1911
287 776	TIETZ & CO., Berlin Preßverfahren und Presse für Preßlinge aus zwei verschiedenen, pulverförmigen, einander umhüllenden Stoffen.	x	09.07.1914
306 876	FRITZ KILIAN, Berlin Umlaufende Presse.	x	16.07.1916
327 759 *	HALLESCHE PFÄNNERSCHAFT AKT.-GES., Halle a. S. Mehrstempelpresse.		24.04.1919
328 193 *	MASCHINENFABRIK a. d. SIHL AG, VORM. A. SCHMID, Zürich Stempelreinigungsvorrichtung an Pressen.		24.10.1918
328 850	FRITZ KILIAN, Berlin Presse mit drehbarem Formtisch und Oberstempeln, die in einer mitumlaufenden Führung gleichmittig zu den zugehörigen Unterstempeln gehalten werden.	x	22.02.1919
343 029 *	FRANZ WERTECKER, Kufstein Tablettenpresse mit hydraulischem Antrieb des Stempelträgers.	x	31.12.1920
343 761 *	NIELS BENDIXEN, London Formpresse.		16.08.1919
347 438 *	FRITZ KILIAN, Berlin Unterstempel für umlaufende Formpressen.	x	19.02.1921
356 208	FRITZ KILIAN, Berlin Umlaufende Presse.	x	03.12.1919
356 874	FRITZ KILIAN, Berlin Trommelpresse für pulverförmiges Gut.	x	25.05.1921

Patentschrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
357 925	FRITZ KILIAN, Berlin Trommelpresse für pulverförmiges Gut. Zusatzpatent zum Patent 356874.	x	06.10.1921
359 939	FRITZ KILIAN, Berlin Trommelpresse für pulverförmiges Gut.	x	04.11.1921
359 941	ALOIS WERTEKER, Liesing Tablettenpresse.	x	30.03.1921
365 937	THEOPHILE GAILLARD, Territet Tablettenpresse mit umlaufendem Formentisch.	x	16.11.1920
375 263 *	AUGUSTE GREMAUD und EDOUARD VILAIN, Marseille Formpresse.		17.12.1912
407 379 *	KNOLL & CO., Ludwigshafen Abfangvorrichtung an Tablettenpressen.	x	02.02.1924
410 448 *	MASCHINENFABRIK BUCKAU ACT.-GES., Magdeburg-Buckau Drehtischpresse.		28.10.1923
416 357 *	FRITZ KILIAN, Berlin Formpresse.	x	26.06.1923
467 093 *	C. LUCKE, MASCHINENFABRIK, Eilenburg Drehtischpresse mit absetzender Tischdrehung.		15.06.1927
475 093 *	FRITZ KILIAN, Berlin Tablettenpresse mit drehbarem Formtisch.	x	15.10.1926
485 734 *	FRIEDRICH SUSANKA, Wien Presse für Tabletten, Pastillen, Brikette o. dgl.	x	12.07.1927
501 501	FRITZ KILIAN, Berlin Maschine zur Herstellung von Kapseln und Tabletten.	x	05.10.1928
508 594 *	FRITZ KILIAN, Berlin Verfahren zur Erzielung eines über die ganze Breite gleichförmig festen, zur Abstrichbenutzung bestimmten Preßlings.		23.04.1929
527 586 *	FRITZ KILIAN, Berlin Stempelführung bei Pressen mit umlaufendem Formtisch und umlaufenden Stempeln.	x	25.05.1929

Patentschrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
563 083 *	FRITZ KILIAN, Berlin Gerüttelte Füllvorrichtung für Rundlaufpreßmaschinen zur Herstellung von Tabletten und ähnlichen Preßlingen insbesondere für pharmazeutische Zwecke.	x	06.04.1930
564 240	SCHERING-KAHLBAUM AG, Berlin Tablettenpresse.	x	03.05.1930
565 869 *	PETER J. SPENGLER und JOHANN P. SPENGLER, Ostswine Drehtischpresse, die mit Ober- und Unterstempel arbeitet.		28.07.1928
574 909	FRIEDRICH HORN GmbH, MASCHINENFABRIK UND EISENGIEßEREI, Worms Tablettenpresse mit schnell umlaufendem Matrizentisch.	x	11.11.1930
602 572 *	ENGLER MASCHINENFABRIK GmbH, Wien Exzenterpresse zur Herstellung von Preßlingen, namentlich aus flaumigem Material.		20.01.1933
607 146 *	LUDWIG FROMM, Nürnberg Selbsttätig arbeitende Presse für pulverförmiges Arbeitsgut mit einer Trommel und radial angeordneten Preßstellen.		09.12.1931
611 837 *	MASCHINENFABRIK BUCKAU R. WOLF AKT.-GES., Magdeburg Drehtischpresse mit absatzweise sich drehendem, die Preßformen enthaltendem Drehtisch.		21.05.1933
614 901 *	FRITZ KILIAN, Berlin Kleinpresse für Tabletten.	x	17.06.1933
626 407 *	FRITZ KILIAN, Berlin Vorrichtung zum luftfreien Pressen trockenen, pulverförmigen Gutes.		01.03.1934
648 412	FRITZ KILIAN, Berlin Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von Hülltabletten durch Umpressung von Kerntabletten mit Hüllmasse.	x	25.05.1935
650 585 *	HANS BLACHE, Berlin Tablettenpresse mit selbsttätiger Füll- und Ausstoßvorrichtung.	x	29.09.1934

Patentschrift Nummer	Patentinhaber Titel der Patentschrift	Pharmaz. Erfindg.	Patentiert seit
675 446	DÜHRING-MASCHINEN-GESELLSCHAFT MATTHIESEN & CO., Berlin Presse zum Herstellen von Tabletten und Briketts.	x	13.12.1936
677 620	EDOUARD COURTOY, Hal Presse zur Herstellung von Tabletten o. dgl.	x	10.10.1936
698 124 *	EMIL KORSCH, MASCHINENFABRIK, Berlin Füll- und Dosiervorrichtung für Tablettenpressen.	x	16.05.1937
707 803 *	HERMANN KRÜGER, Freiburg i. B. Füllschuh, insbesondere für Tablettenpressen.	x	16.12.1937
721 639 *	EMIL KORSCH, MASCHINENFABRIK, Berlin Einstellvorrichtung für die Preßstempelbewegung an Tablettenmaschinen.	x	21.11.1937

Bundesrepublik Deutschland

886 802	EMIL KORSCH MASCHINENFABRIK, Berlin Tablettenpresse.	x	30.09.1950
918 374	SHARP & DOHME, INCORPORATED, Philadelphia Vorrichtung zum Aufpressen eines Überzuges auf Tablettenkerne od. dgl.	x	23.12.1951

Lebenslauf

Am 29. Februar 1952 wurde ich als Sohn des Angestellten der Niederrheinischen Knappschaft, Kurt Zentzis, und seiner Ehefrau Elsa, geb. Schubert, in Moers geboren. Nach vierjährigem Besuch der evangelischen Volksschule in Moers-Asberg wechselte ich 1962 in den altsprachlich-humanistischen Zweig des Staatlichen Gymnasiums Adolfinum, Moers. Nach der Reifeprüfung (1970) absolvierte ich eine zweijährige Ausbildung zum vorexaminierten Apothekerassistenten in der Löwen-Apotheke, Moers, unter der Leitung von Frau Dr. A. Försterling.

1974 nahm ich am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians Universität, München, das Studium der Pharmazie auf, welches ich 1977 mit dem Staatsexamen und der Approbation zum Apotheker abschloß. Nach etwa einjähriger Tätigkeit in der öffentlichen Apotheke trat ich 1979 als wissenschaftlicher Fachreferent in die Dienste der ZYMA GmbH, München. Seit 1982 leite ich als Angestellter der TOGAL-Werk AG dort die Bereiche Klinische Forschung, Arzneimittelzulassung und die Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung.

Seit 1979 bin ich mit meiner Ehefrau Kornelia, geb. Müller, verheiratet.